

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1929 1930 — N° 31

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hydrologie de la Faculté de Médecine de Lyon

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE
DES
EAUX DE LA BOURBOULE

(Organotropie viscérale,
toxicité, action sur les échanges nutritifs)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Lundi 18 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert GRANDPIERRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé d'hygiène et de microbiologie de l'Université de Lyon

Né le 31 Octobre 1903, à Toul (Meurthe-et-Moselle)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
des
EAUX DE LA BOURBOULE

(Organotropie viscérale
toxicité, action sur les échanges nutritifs)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545316_0085

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1929-1930 — N° 31

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hydrologie de la Faculté de Médecine de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DES

EAUX DE LA BOURBOULE

(Organotropie viscérale,
toxicité, action sur les échanges nutritifs)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Lundi 18 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert GRANDPIERRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé d'hygiène et de microbiologie de l'Université de Lyon

Né le 31 Octobre 1903, à Toul (Meurthe-et-Moselle)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur..... M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	{ PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VIL LARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Applications du radium.	NOGIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
TRILLAT.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
SARVONAT	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
FLORENCE (G.).	CHALIER (André)	DEVIC.	GATE.
ROCHAIX.	CHALIER (Joseph).	GABRIE'LE.	BERNHEIM.
RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.	DECHAUME.
			POLLOSSON.

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PIÉRY, Président — M. CHEVALLIER, Assesseur.
M. WERTHEIMER, Agrégé — M. BERNHEIM, Agrégé.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.
Mort au Champ d'honneur le 20 août 1914.

A MA MÈRE.

A MA FEMME.

A TOUS LES MIENS ; A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIÉRY,
*Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie
à la Faculté de Médecine de Lyon.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX MILITAIRES DE LYON.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE ET DU LABORATOIRE
DE MICROBIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON.

A MES JUGES.

AVANT-PROPOS

Nous avons à cœur, au début de ce travail, d'adresser à M. le Professeur PIÉRY l'expression de la respectueuse gratitude que nous lui devons. Nous n'oublierons pas l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter. Sa sollicitude nous a vivement touché. Nous le remercions pour l'accueil si affable que nous avons toujours reçu près de lui et la façon si bienveillante dont il nous a prodigué ses conseils éclairés. En son laboratoire, sous sa direction, nous avons pu faire les recherches toxicologiques que comportait notre sujet. Aujourd'hui il nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Qu'il daigne recevoir ici l'hommage de notre profond respect.

Nous tenons à remercier aussi M. le Docteur MILHAUD de l'amicale bienveillance qu'il nous a témoignée au laboratoire de la chaire d'hydrologie. Il a bien voulu nous initier à l'expérimentation et a facilité grandement notre tâche par ses précieux conseils. Il s'est ainsi acquis notre sympathie et notre reconnaissance.

Que M. DENOYEL, docteur en pharmacie, trouve ici l'expression de notre amitié et de notre vive gratitude. Il nous aida à rechercher les méthodes chimiques les plus pratiques à utiliser pour nos travaux et nous prodigua ses conseils pour leur mise au point.

M. le docteur GUILLOT, médecin consultant à La Bourboule, médecin de l'hôpital thermal, nous a donné de précieux renseignements sur cette station hydrominérale. Nous le remercions bien vivement.

Il nous est particulièrement agréable de remercier aussi, au début de ce travail, nos amis de longue date : le docteur Pierre HUBERT, le docteur Georges LEROY et le docteur PETITEAU pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée au laboratoire. Ils se sont acquis ainsi un droit qui s'ajoute à ceux déjà nombreux qu'ils ont à notre sympathique reconnaissance.

Que les administrateurs de la Compagnie des eaux minérales de La Bourboule trouvent également ici nos remerciements pour l'amabilité avec laquelle ils nous ont fourni les renseignements qui nous ont été utiles au cours de cette étude et nous ont fait parvenir l'eau prise au griffon même de la source.

Enfin nous ne voulons pas oublier tous ceux qui se sont intéressés à nous au cours de nos études et à qui nous désirons offrir l'hommage de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

La constatation d'améliorations remarquables à la suite d'une cure hydrominérale, incita de tous temps des malades à chercher à la source la guérison de leurs maux.

Les indications des stations comme les modalités du traitement thermal qu'on y recevait étaient tirées autrefois d'observations cliniques basées sur les modifications des symptômes eux-mêmes. On considérait que les eaux minérales avaient des propriétés cachées et agissaient par des mécanismes secrets.

Peu à peu l'hydrologie s'est orientée vers des données plus scientifiques, et on a pensé que l'action de ces eaux était due aux composés minéraux qui entraient en solution ; mais il a fallu bientôt reconnaître que l'eau minérale agissait souvent beaucoup plus activement que les médicaments galéniques dissous dans l'eau.

En 1913, BARDET reprenant les travaux des chimistes allemands, de GARRIGOU, JACQUOT et WILLM, et appliquant les données de la spectrographie à l'étude des eaux minérales, montra dans sa thèse, qu'à côté des éléments qui, jusqu'alors avaient suffi à les caractériser, il existait dans ces eaux, une grande variété de corps déjà soupçonnés par certains.

Il trouva du cuivre, du plomb, de l'étain, de l'antimoine, du cobalt, du nickel, de l'or, du germanium, du molybdène, du gallium, du tallium, etc. Cette minéralisation secondaire est aussi importante que la première.

Plus tard enfin, les physiciens trouvèrent que les eaux minérales étaient radio-actives, qu'elles contenaient des gaz rares, et qu'on pouvait étudier ces solutions complexes au point de vue de phénomènes d'ionisation, de catalyse, étudier l'osmose de certains sels, l'état colloïdal des métalloïdes et des métaux, le potentiel électrique.

Mais, comme le fait remarquer M. BONNAMOUR, on répétait que « les eaux minérales formaient un tout vivant qui ne devrait jamais être étudié que dans son ensemble, à son émission même, et que vouloir étudier les propriétés pharmacodynamiques des eaux transportées, et celles des corps qui entrent dans leur composition, c'était vouloir rechercher des actions secondaires qui n'avaient rien à voir avec les cures thermales et leurs indications diverses. »

Sous l'influence de ces idées, l'étude des eaux minérales semblait jusqu'à ces dernières années, rester cantonnée uniquement dans le domaine de la clinique.

Les travaux expérimentaux de FLEIG, de Montpellier ; de BILLARD, de Clermont-Ferrand, semblent avoir été pendant longtemps les seuls essais expérimentaux pratiqués avec les eaux minérales.

Depuis quelque temps, cependant, sous l'influence des Instituts d'hydrologie des Facultés, on voit éclore toute une série de travaux sur les propriétés physiques ou pharmacodynamiques des eaux. C'est en effet, par des études convergentes de physique, de chimie, de phy-

siologie, aussi bien que de clinique, que l'on arrivera à expliquer le mécanisme de l'action thérapeutique des eaux minérales, et à préciser leurs indications et contre-indications.

C'est dans cet esprit que nous avons recherché, au laboratoire de la chaire d'hydrologie de Lyon, la différence qui pouvait exister au point de vue de l'organotropie viscérale, entre une eau minérale très active, riche en arsenic : l'eau de La Bourboule, et une solution arsenicale de même concentration.

Devant les résultats obtenus ainsi, nous avons voulu aborder l'étude des modifications humorales diverses de l'organisme à la suite d'injections expérimentales d'eau de La Bourboule.

Le travail que nous allons développer est divisé en deux parties. Dans la première, après avoir rappelé les travaux antérieurs sur l'organotropie de l'arsenic et exposé les techniques, nous donnons les résultats de la recherche de l'arsenic dans les organes des animaux soumis à des injections, les uns d'eau de La Bourboule, les autres d'une solution arsenicale de même concentration.

Dans la seconde, nous rapportons les résultats de quelques expériences entreprises au laboratoire de la chaire d'hydrologie ayant trait à la recherche des modifications humorales et à quelques autres recherches. Nous n'avons pas craint dans cette partie de décrire des expériences dont le résultat semble négatif, car elles n'en gardent pas moins toute leur valeur. Nous espérons en avoir tiré une interprétation logique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

L'EAU DE LA BOURBOULE

Nous ne voulons pas revenir sur les travaux nombreux qui ont permis de connaître l'origine et la nature physico-chimique des eaux de La Bourboule.

Nous rappelons simplement la composition de l'eau de la source Choussy-Perrière, qui est la plus utilisée dans la cure bourboulienne, et qui fut la seule employée dans nos recherches.

Ces eaux sont complexes, d'origine profonde, classées dans le groupe des chlorurées, bicarbonatées, arsenicales. Au point de vue physique, la source a un débit de 420 litres à la minute. L'eau sort au griffon, à une température de 60° ; elle est onctueuse au toucher, légèrement gazeuse, et d'une saveur un peu salée. Sa densité est de : 1050 à 25° —, son point cryoscopique de — 0,33, sa conductivité électrique est égale à 67×10^{-4} , et son indice de réfraction à 1,334. L'eau de cette source contient des algues, des cristalloïdes et des colloïdes.

M. MOUREU donne pour les gaz émis par 24 heures, la composition suivante :

136 m³ de CO².

7 m³ d'Az.

164 litres de gaz rares.

dont 16 litres de néon et d'hélium, et 150 litres d'argon, de xénon et de krypton, soit au total 176 m³ de gaz.

La radio-activité a été mesurée par M. A. LABORDE, en 1903. Il a trouvé dans le gaz (à 0° — et 760 mm. de Hg.) 152×10^{-9} curie par litre, et dans l'eau: $22,45 \times 10^{-9}$ curie par litre.

Des analyses très complètes de radio-activité ont été effectuées en 1923 par M. LEPAPE, chef des travaux des recherches physico-chimiques à l'Institut d'hydrologie de Paris. Elles ont donné des résultats très voisins de ceux obtenus par M. LABORDE.

D'après M. LEPAPE, l'eau de Choussy-Perrière contient à l'émergence, 20,5 millimicrocuries d'émanations de radium par litre. Les gaz qu'elle émet spontanément (gaz secs, à 0° et 760 mm.), contiennent 161,4 millimicrocuries par litre de la même émanation.

En tenant compte du débit de cette source en eau et en gaz, et des chiffres ci-dessus, on peut évaluer ce qu'on appelle la « puissance radio-active », c'est-à-dire la masse de radium en milligrammes, capable de produire pendant l'unité de temps, la même quantité d'émanation qu'elle ; les mesures de M. LEPAPE font ressortir que la puissance radio-active totale de Choussy-Perrière est de 138,9 mgr. de radium. — L'horo-radio-activité, ou

quantité d'émanation dégagée en une heure est de 492, 420.

Au point de vue chimique, de nombreuses analyses ont été faites de l'eau de Choussy-Perrière.

Analyse de l'eau de Choussy-Perrière,
faite par MM. LEFORT et BOUIS, membres de l'Académie
de Médecine, et publiée le 18 mai 1878.

	Grammes.
Arsenic métalloïdique	0.00705
Acide carbonique	0.0518
Chlorure de sodium.....	2.8406
— de potassium	0.1623
— de lithium	traces.
— de magnésium	0.0320
Bicarbonate de soude.....	2.8920
— de chaux.....	0.1905
Sulfate de soude.....	0,2084
Peroxyde de fer.....	0.0021
Oxyde de manganèse.....	traces.
Acide salicylique	0.1200
Alumine	traces.

Total par litre..... 6.4997

L'arsenic et ses variations de quantité. — Des recherches ultérieures ont amené différents auteurs à conclure que la quantité des sels contenus dans l'eau, était la même que celle trouvée dans l'analyse de LEFORT et BOUIS, sauf en ce qui concerne l'arsenic. Ce métalloïde a fait l'objet d'une étude particulière.

Le premier travail concernant sa recherche dans l'eau de La Bourboule est dû à LECOQ, en 1828. En 1853, THE-NARD trouvait 8 mgr. 5 d'arsenic dans l'eau de la source

Grand-Bain ; en 1863, LEFORT n'en retrouvait que 5 mgr. 35, mais entre temps, la source avait subi des transformations ; elle avait été changée de place en 1857 ; afin d'augmenter son débit, on lui avait adjoint l'eau de 7 ou 8 griffons du voisinage.

En 1870, les sources étaient de nouveau modifiées. Nous résumons ci-dessous, en un tableau, les résultats des différentes recherches d'arsenic effectuées sur la source Choussy-Perrière :

Dates.	Analyses.	Résultats en As.
1876	Ecole des Mines.....	4 mg. 5
1876	Lefort	4 mg. 75
1876	Lefort	4 mg. 83
1876	Carnot	7 mg. 5
1877	Truchot	6 mg. 01
1877	Lefort et Bouis.....	7 mg. 05
1878	Millot	6 mg. 5
1878	Millot	7 mg.
1878	Riche	4 mg. 6
1879	Willm	5 mg. 42
1923	Léonardon	5 mg. 6
	Analyse officielle de la station.	6 mg. 7

Il est à noter qu'en 1878, TRUCHOT disait qu'il ne fallait pas s'étonner des divergences constatées dans les analyses qui avaient été faites successivement, si l'on considérait les changements que des travaux considérables avaient dû produire dans les sources. De même, au moment du prélèvement de l'eau qui devait servir à l'analyse de RICHE, en 1878, on faisait des travaux dans les puits, et l'eau minérale était souillée par des infiltrations d'eau ordinaire. En 1879, RICHE faisait une série d'expériences pour étudier la variation de la quantité

d'arsenic contenue dans l'eau minérale pendant une année.

Voici le bilan de ses observations en ce qui concerne la source Choussy-Perrière :

Date des prélèvements.	As.
—	—
20 mai 1879.....	6 mg.
26 juillet 1879.....	8 mg. 7
22 septembre 1879.....	5 mg. 1
15 février 1880.....	5 mg. 9

D'après ces chiffres, pendant l'année 1879, la proportion d'arsenic serait un peu plus faible dans les eaux prélevées l'été, et surtout vers la fin de la saison thermique.

Au laboratoire de la chaire d'hydrologie de la Faculté de Médecine de Lyon, en employant la méthode dont s'était servi LÉONARDON, et qu'il avait décrite dans sa thèse (Paris, 1924), nous avons obtenu les résultats suivants :

Date des prélèvements.	As.
—	—
13 novembre 1928.....	5 mg. 4
15 janvier 1929.....	6 mg.
10 avril 1929.....	5 mg. 8
12 juin 1929.....	6 mg. 1

Les analyses furent faites les 14 et 15 juin 1929 ; l'eau employée était conservée en ampoules de verre.

Les divergences de certains de ces résultats s'expliquent facilement par des modifications apportées aux sources, mais il faut admettre que la cause de ces quelques différences nous échappe. Les variations de la teneur en arsenic de l'eau de la source Choussy-Per-

rière sont légères ; d'autre part, il ne faut pas oublier que nous avons affaire, non pas à une simple solution de corps minéraux dans l'eau, mais pour ainsi dire à un « milieu vivant » qui subit à chaque instant des modifications tant physiques que chimiques. Des résultats différents peuvent provenir de prélèvements qui n'ont pas été faits dans des conditions identiques ; enfin il est possible que la forme sous laquelle se trouve l'arsenic dans l'eau, influe sur le résultat des analyses.

Quoi qu'il en soit, l'eau de Choussy-Perrière est une eau complexe, hyperthermale et très fortement radioactive ; chlorurée, bicarbonatée et arsenicale. C'est la plus employée des eaux de La Bourboule dans les pratiques de cure ; ses propriétés physico-chimiques ont été étudiées par de nombreux auteurs, en particulier par M. le Professeur BILLARD et par MM. ALOY, FLEIG, GASTOU et FERREYROLLES.

CHAPITRE II.

ABSORPTION ET LOCALISATION DE L'ARSENIC

Depuis les recherches d'Armand GAUTIER, en 1900, et de Gabriel BERTRAND, en 1903, on admet, comme l'avait le premier prétendu ORFILA, que l'arsenic existe à l'état normal dans les viscères humains, au même titre que le soufre, le phosphore, l'azote, le carbone, et constitue un élément cellulaire fondamental.

BRAHME a démontré cependant que l'on ne trouvait pas d'arsenic chez certains sujets à jeun, mais que l'on pouvait déceler ce métalloïde chez les mêmes sujets, après ingestion d'aliments, tels que choux, vin, eau, poisson de mer ; et il a expliqué ce fait par la présence d'arsenic dans le sol ou dans l'eau de mer. Nous exposerons dans un chapitre suivant, les quantités d'arsenic normal, décelables dans les organes humains ou animaux.

Quel que soit le métabolisme de l'arsenic dans l'organisme, métabolisme encore mal connu, et que nous n'avons pas l'intention d'étudier ici, on peut admettre qu'une partie de l'arsenic introduit est éliminée, et qu'une partie est absorbée et fixée dans les tissus.

Mais comme le faisait remarquer le Docteur MILLAU, les localisations de l'arsenic dans les viscères après introduction artificielle de ce corps dans l'organisme, n'ont aucun point commun avec les localisations physiologiques. Les différents auteurs qui se sont attachés à cette question de l'organotropie de l'arsenic, ont été conduits à des résultats dissemblables en apparence.

C'est qu'il importe de ranger ces résultats par catégories, suivant que l'on introduit de l'arsenic par voie veineuse, sous-cutanée ou digestive, et en outre, suivant l'emploi d'arsenic métalloïde, organique ou hydrominéral.

A. — Arsenic métalloïdique.

ORFILA, en 1839, établissait le premier un ordre de fixation de l'arsenic dans les organes à la suite d'intoxications aiguës ; il en trouvait dans le foie, la rate, le cœur, les reins, les poumons, et très peu dans le cerveau.

Mais en 1875, SCOLOSUBOFF émettait l'opinion que l'arsenic se localisait dans le cerveau trois à quatre fois plus que dans le foie. Des expériences furent entreprises alors par le Professeur GARNIER, en 1880, qui confirmèrent l'ordre de fixation donné par ORFILA. Pour lui, le foie est plus riche en arsenic que les autres organes, et le cerveau en contient très peu.

LUDWIG donna les mêmes résultats. DENIGES, en 1905, trouvait dans le foie plus d'arsenic que dans le cerveau, à la suite d'intoxications aiguës et d'intoxications chroniques ; enfin, en 1913, GASCARD notait peu d'arsenic dans le cerveau après une intoxication aiguë, et une pro-

portion très forte quoique inférieure à celle trouvée dans le foie, à la suite d'un empoisonnement subaigu.

Il semble donc, d'après ces résultats, que le foie soit de tous les organes celui qui fixe le plus d'arsenic, le rein venant ensuite ; la localisation dans le cerveau n'apparaissant qu'en cas d'intoxication subaiguë.

Qu'il soit introduit par voie digestive, par injection parenchymateuse ou par injection intra-veineuse, l'arsenic des composés minéraux arsenicaux est rapidement résorbé.

Par voie digestive ou par voie rectale (AZEMAR, 1918), l'arsenic introduit se retrouve en partie dans le sang et dans les urines deux heures après. D'après les travaux lyonnais de CHAPUIS, que nous avons trouvés rapportés dans la thèse de Lucien LÉVY, l'arsenic, administré per os conjointement à du beurre, ne se localiserait pas dans les organes ; d'après MATHIEU (1923), la présence de corps gras dans les voies digestives en retarderait seulement l'absorption.

Un phénomène particulier à ce mode de pénétration de l'arsenic dans l'organisme est l'accoutumance étudiée par HEFFTER (1901), HAUSSMANN (1906) et CLOETTA (1906-1911). Un animal ingérant des doses quotidiennes de toxique, élimine au bout de quelque temps des quantités plus considérables que celles des premiers quinze jours ; CLOETTA pense qu'il se fait au niveau de l'intestin un phénomène d'immunité locale, que l'arsenic cesse d'être absorbé et se retrouve dans les fécès ; il en fait la démonstration en injectant sous la peau 40 mgr. d'arsenic à un chien qui absorbait quotidiennement per os une dose de 2 gr. 5 d'arsenic. A la suite de cette injection,

dont la quantité du toxique représente moins de 2 % de la dose ingérée, le chien meurt en cinq heures.

BRAHME, en 1903, répéta les expériences de CLOETTA et confirma la théorie.

B. — Arsenic organique.

La voie d'introduction a, semble-t-il, plus d'importance dans le cas d'arsenic organique ; c'est que la quantité totale d'arsenic introduit s'élimine assez rapidement ou se dissémine de façon plus ou moins égale au niveau des différents organes, comme l'ont fait remarquer MM. MOREL et MOURIQUAND, à la suite des travaux de JEANSELME, VERNES, R. BERTRAND et BLOCK, en 1913, qui avaient dosé l'arsenic dans les organes de sujets morts d'affections aiguës, plusieurs mois après injections intra-veineuses de 606.

BLUMENTHAL, en 1907, constatait que l'atoxyl s'éliminait rapidement ; il n'en trouvait pas trace dans le cerveau. FISCHER et HOPPE, en 1909, en étudiant le Salvarsan, trouvaient que le foie était l'organe qui fixait le plus d'arsenic.

MOUNEYAT, en 1910, trouvait dans les centres nerveux une certaine quantité d'arsenic, ainsi que dans le foie et les muscles. Cette opinion fut contredite par tous les travaux ultérieurs.

MM. MOREL, MOURIQUAND et POLICARD, dans leurs recherches expérimentales sur le tropisme du Salvarsan à doses toxiques et thérapeutiques, concluaient à une localisation manifeste de ce corps dans le foie et à un neurotropisme insignifiant. MM. MOREL et MOURIQUAND, en 1914, confirmaient leurs données de 1912.

UHMANN, en 1913, et RIEBES, la même année, arrivaient à la même conclusion.

En 1921, KOHN-ABREST, SICARD et PARAF ; et MATHIEU, en 1923, étudiant la localisation de l'arsenic après injections d'arsénobenzènes, trouvaient cet arsenic dans le poumon, le tube digestif, la rate, le rein, le foie, par ordre de grandeur croissante.

BULMER, en 1923, ne décelait pas d'arsenic dans la moelle après injection intra-rachidienne d'arsphénamine chez des lapins, mais il en trouvait dans le foie, les reins, le poumon et les os longs.

KOLLS et YOUNG (1923), trouvaient l'arsenic dans le foie, la rate, les reins, les poumons, le cœur et les muscles, après injections intra-veineuses d'arsphénamine.

FORDYCE, I. ROSEN et C. N. MYERS, en 1923 et en 1924, injectaient par voie intraveineuse différents composés arsenicaux à des rats, et retrouvaient de larges quantités d'arsenic dans le foie, la rate, les reins et le sang.

De nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer MACINTOSH et FILDES, ENGMAN, BULMAN, GORHAM et DAVID, en 1913 ; SACHS, en 1917 ; BARBAT, en 1918 ; CORNVALL et C. N. MYERS, en 1923, ont essayé de déterminer la quantité d'arsenic qui passait dans le liquide céphalo-rachidien. Certains en ont décelé des traces ; la plupart n'en ont pas trouvé.

En 1925, THORAL, à la thèse duquel nous devons une grosse partie des renseignements précédents, étudiait la fixation de l'acétylarsan dans les tissus. Il constatait, après injection intra-musculaire, que le rein présentait une attraction spéciale mais momentanée pour ce produit, que l'hépatotropisme était faible en comparaison

des autres composés arsenicaux. Quant au neurotropisme, il paraissait être un peu supérieur à celui des arsénobenzènes.

ACH D'HAENENS étudiait, en 1925, chez le lapin, la répartition de l'arsenic dans les organes, après injection intra-musculaire de néo-salvarsan, de cacodylate et d'arséniate de soude. Il constatait une affinité par ordre décroissant pour la rate, le cœur, le poumon, les tissus intestinaux, le foie. Il est à remarquer que cet auteur ne parle pas de lavage des organes.

En résumé, si on ne tient pas compte de l'opinion de ACH D'HAENENS, dont nous ne connaissons pas exactement la méthode, les arsénobenzènes possèdent un neurotropisme nul (MOREL et MOURIGUAND) ou faible, nécessitant peut-être une irritation méningée (BRAHME) et un hépatotropisme manifeste. L'acétylarsan aurait un hépatotropisme moins prononcé et un neurotropisme plus fort.

C. — Arsenic hydrominéral.

La localisation dans les viscères de l'arsenic hydrominéral a été peu étudiée jusqu'à présent.

En 1900, VEYRIÈRES et FRENKEL publiaient à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, l'expérience suivante :

4 agneaux absorbent pour toute boisson, pendant 4 mois, de l'eau de Là Bourboule (Choussy et Croizat), et sont sacrifiés en pleine cure ; l'examen des viscères est fait par la méthode de GAUTHIER. On trouve de l'arsenic dans le sang, le foie, la peau et surtout dans la laine,

puis dans le corps thyroïde, la rate, les reins et les os ; ils n'en décèlent pas dans le cerveau ni dans les muscles.

Les moutons qui ont bu l'eau de Choussy-Perrière ont plus d'arsenic dans le rein et le foie que ceux qui ont absorbé l'eau de la source Croizat.

MM. VEYRIÈRE et FRENKEL font remarquer que cette expérience est incomplète, car ils n'ont noté ni le poids des animaux, ni la quantité d'eau absorbée. Le mouton boit généralement peu.

D'autre part, il aurait peut-être mieux valu cesser l'eau de La Bourboule quelques jours avant de sacrifier les animaux ; la quantité d'arsenic trouvée dans le rein était peut-être en voie d'élimination. Ces mêmes auteurs citent en effet le cas d'un homme buvant quotidiennement 500 gr. d'eau de La Bourboule. On retrouvait dans les 1700 cc. d'urine qu'éliminait en 24 heures ce sujet, 0 mgr. 585 d'arsenic.

Nous n'avons pas trouvé d'autres recherches sur l'organotropie de l'arsenic hydrominéral. Dans la très intéressante expérience de MM. VEYRIÈRE et FRENKEL, il n'est pas question du dosage d'arsenic dans chaque organe. Nous avons voulu nous rendre compte si l'arsenic contenu dans l'eau de La Bourboule avait une localisation différente de celle des composés arsenicaux métalloïdiques ou organiques, pensant ainsi pouvoir expliquer dans une certaine mesure ce que les médecins de la station thermale ont constaté depuis fort longtemps : la faible toxicité de l'eau arsenicale de La Bourboule.

CHAPITRE III.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons opéré nos recherches sur des lapins. Les analyses ont été exécutées par les méthodes que nous exposons ci-après, au laboratoire de la chaire d'hydrologie, sous la direction de M. le Professeur PIÉRY et de M. le Docteur MILHAUD. M. DENOYEL, docteur en pharmacie, chimiste du laboratoire, nous a guidé dans le choix et la mise en œuvre des méthodes délicates de l'analyse toxicologique. Il nous a conseillé l'emploi des procédés de destruction de la matière organique et a contribué pour une large part à la mise au point de la méthode de dosage qui nous a servi dans nos recherches.

I. — **Injectons sous-cutanées d'eau de La Bourboule aux animaux.**

Nous avons mis en expérience 6 lapins ; 2 nous servaient de témoins ; 2 autres ont reçu tous les deux jours régulièrement une injection par voie parenchymateuse dans la région abdominale, de 50 cc. d'eau de Choussy-

Perrière, prise à la source quelques jours plus tôt ; les deux derniers enfin, ont reçu, par la même voie et dans la même région, 50 cc. d'une solution ainsi composée :

NaCl	6 gr. 20
Arséniate de Na.....	0 gr. 25
Eau q. s. p. à 15°.....	1000 cc.

Cette solution, dont le degré isotonique est sensiblement le même que celui de l'eau de La Bourboule, possède la même quantité d'arsenic dosé en arséniate de soude.

TABEAU D'EXPÉRIENCES.

1 ^{re} SÉRIE.	2 ^{me} SÉRIE.	3 ^{me} SÉRIE.
<i>Lapin 1</i> : gris lièvre foncé. Poids : 3 kg. 300.	<i>Lapin 1</i> : blanc tacheté, or. grises. Poids : 2 kg. 320.	<i>Lapin 1</i> : blanc, oreilles roses. Poids : 2 kg. 720.
<i>Lapin 2</i> : gris lièvre clair. Poids : 3 kg. 200.	<i>Lapin 2</i> : blanc tacheté, li- gne grise. Poids : 3 kg. 120.	<i>Lapin 2</i> : noir. Poids : 2 kg. 880.
27 mai, 50 cc. d'eau de L. B.	27 mai, 50 cc. sol. arsenicale	
29 — — — — —	29 — — — — —	
31 — — — — —	31 — — — — —	
4 juin, — — — — —	4 juin, — — — — —	
6 — — — — —	6 — — — — —	
8 — — — — —	8 — — — — —	
10 — — — — —	10 — — — — —	
12 — — — — —	12 — — — — —	
15 — — — — —	15 — — — — —	
18 — — — — —	18 — — — — —	
19 — — on sacrifie lapin 1. Poids : 3 kg. 740.	19 — — on sacrifie lapin 1. Poids : 2 kg. 545.	29 — — on sacrifie lapin 1. Poids : 2 kg. 840.
3 juil., on sacrifie lapin 2. Poids : 3 kg. 450.	3 juil., on sacrifie lapin 2. Poids : 3 kg. 350.	4 juil., on sacrifie lapin 2. Poids : 2 kg. 970.

Témoins.

A l'autopsie, on ne constate rien de particulier chez les lapins de la première et de la troisième série. Le lapin n° 1 de la seconde série présente un foie jaune et un peu gros ; d'autre part, la corticalité des deux reins est hypertrophiée.

II. — La recherche et le dosage de l'arsenic.

1° *Lavage et autopsie.* — En sacrifiant chaque animal, nous avons pratiqué le lavage des organes; car le sang contenu dans ces organes peut posséder de l'arsenic sans qu'il y ait localisation de ce corps dans le parenchyme de l'organe.

Le lapin est saigné abondamment par la carotide, on adapte au bout central de cette artère une canule par laquelle on injecte de l'eau salée à 7 % ; on sectionne les jugulaires pour permettre au sang d'abord, et au liquide ensuite de s'évacuer. On continue l'opération tant que le cœur bat, ce qui permet le mélange du liquide et du sang. Après l'arrêt du cœur, on continue le lavage en faisant des massages de l'abdomen et du thorax, jusqu'à ce que le liquide sorte clair. La quantité de sérum nécessaire correspond aux deux tiers du poids de l'animal.

Après autopsie, on constate que les organes sont complètement exsangues ; on recueille seulement :

- Le foie,
- Les reins,
- Les poumons,
- Le cœur,
- La rate.

On pèse les organes frais aussitôt après autopsie, et on détache la prise d'essai :

Pour le foie, en en prenant une égale partie dans chaque lobe ;

Pour les poumons et les reins, en prenant le même poids de rein et de poumon droit que de rein et de poumon gauche.

2° Procédés de destruction de la matière organique.

— Pour détruire la matière organique, nous avons à notre disposition de nombreux procédés :

MOUNEYRAT, en 1904, conseillait de faire agir sur la matière à liquéfier de l'acide nitrique et sulfurique.

LEHMAN, en 1912, préférait employer un mélange d'acide sulfurique, de permanganate de potassium et d'eau oxygénée. Mais cette méthode laissait quelques incertitudes, aussi FARGHER la modifia en faisant bouillir le mélange.

Enfin, KOHN-ABREST, en 1920, proposait une méthode que THORAL, en 1925, sur le conseil de M. le Professeur MOREL, employa et décrivit dans sa thèse en y alliant un procédé de liquéfaction et de destruction de la matière organique, étudié et perfectionné par M. le Professeur LEULIER.

a) *Procédé Kohn-Abrest-Leulier.* — La prise d'essai de 5 gr. d'organes réduits en pulpe aussi divisée que possible, est mise dans un Erlenmeyer avec 5 cc. d'acide nitrique et 5 cc. de perhydrol ; on laisse en contact 24 à 48 heures.

Au bout de ce temps, la substance organique étant liquéfiée, on porte à ébullition et on concentre jusqu'à réduction à 4 ou 5 cc. que l'on place dans un creuset, avec 10 cc. d'eau de lavage. Le creuset est porté à l'étuve à 110° et laissé jusqu'à dessiccation ; on ajoute au résidu

10 cc. de solution de nitrate de magnésie à 20 % et 1 gr. de magnésie, et on replace à l'étuve pendant deux heures environ, sans dépasser la dessiccation.

On munit le creuset d'un couvercle plat et on le porte au four à moufle au rouge franc ; on obtient ainsi l'arsenic à l'état de pyroarséniate de magnésie.

Il n'y a plus qu'à dissoudre le résidu dans l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

THORAL a employé cette méthode de destruction pour une centaine de recherches d'arsenic dans des organes divers, et a été constamment satisfait du résultat obtenu.

Nous avons pu nous-même constater la valeur de cette méthode, mais nous lui avons préféré pour nos dosages celle de destruction par le mélange sulfoperchlorique.

b) *Procédé du mélange sulfoperchlorique.* — Cette méthode présente l'avantage d'être plus rapide que la précédente ; par de nombreux essais, nous avons pu nous rendre compte de sa précision.

La prise d'essai de 5 gr. d'organes est réduite en fines particules et placée dans une fiole « Kjeldahl » en pyrex, de 100 cc. ; on ajoute 10 cc. d'acide sulfurique pur, exempt d'arsenic, et 5 cc. d'acide perchlorique ; on laisse en contact jusqu'à refroidissement. La masse noircit et mousse. On chauffe alors à feu nu sur un bec Bunsen, la liqueur prend une teinte rouge, puis orangée et jaune, et devient peu à peu limpide ; on continue de chauffer jusqu'à élimination de SO_4H^2 en vapeurs blanches. L'opération est terminée en 1 heure à 1 heure et quart.

Avec cette technique, l'emploi de l'acide perchlorique est sans danger ; on laisse refroidir, il se forme généra-

lement des petits cristaux dans la masse liquide ; ceux-ci se dissolvent facilement dans l'eau.

3° *Méthode employée pour le dosage de l'arsenic.* — Nous employons pour nos recherches le principe de la méthode connue sous le nom de « Méthode de Gutzeit », basée sur la production d'hydrogène arsénié et l'obtention d'une coloration par l'action de cet hydrogène arsénié sur du papier imprégné de nitrate d'argent.

MAYENÇON, BERGERET et HEFFI, en 1874, remplaçaient le papier au nitrate d'argent, par un papier imprégné de bichlorure de mercure, et suggéraient le principe suivant :

a) Production d'hydrogène arsénié, comme dans l'appareil de MARSH ;

b) Obtention par l'action de l'hydrogène arsénié sur du papier imprégné de chlorure mercurique, d'une coloration jaune, due à $\text{AsH}(\text{HgCl})^2$, ou brune, due à $\text{As}(\text{HgCl})^3$.

La quantité d'arsenic étudiée était proportionnelle à la grandeur de la tache.

Cette méthode fut reprise par différents expérimentateurs, parmi lesquels on peut citer FLUCKINGER, DROWSARD, LOCKEMANN, KIRBY, BIRD, HEBERT, et adoptée par les pharmacopées britannique et américaine.

CARLES préconisait de placer le papier imprégné à l'orifice d'un vase conique.

Enfin, CRIBIER, en 1921, apportait d'importantes modifications à la méthode ; il recommandait d'ajouter à la liqueur productrice d'hydrogène arsénié, une petite quantité de permanganate de potasse, pour transformer les arsénites en arséniates, et pour oxyder les composés

du soufre et du phosphore, qui se transforment ainsi en sulfates et en phosphates non réductibles à froid par l'hydrogène naissant.

En outre, pour obtenir sur le papier une coloration stable, CRIBIER indiquait de fixer la teinte par immersion du papier dans une solution d'iodure de potassium à 10 %.

Il se servait d'un appareil composé d'un flacon de verre dont la fermeture, en liège, était traversée par un tube de verre.

En 1924, LÉONARDON, chez le Professeur DELÉPINE, employait cette méthode pour doser l'arsenic dans les eaux minérales, mais il remplaçait l'appareil à hydrogène arsénié de CRIBIER, par un appareil tout en verre.

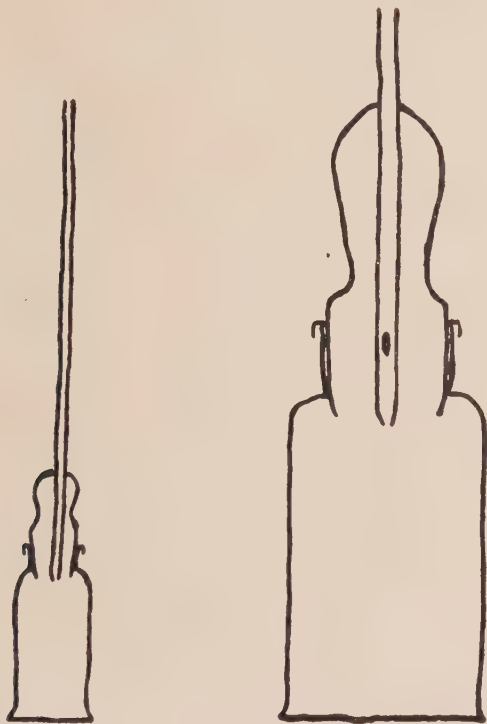
THORAL, en 1925, pour rechercher la fixation de l'acétylarsan dans les organes, se servait d'un appareil analogue et de la même méthode.

Cette méthode, bien que n'ayant pas l'avantage d'isoler l'arsenic en nature, comme celle de MARSH, est très simple ; elle est très sensible et permet des dosages allant de 0 mmgr. 1 à 0 mmgr. 0001 d'arsenic ; enfin, la stabilité des taches permet de conserver les bandes témoins.

L'appareil à dégagement d'hydrogène se compose d'un flacon en verre de 90 cc. sur lequel se place un bouchon également en verre, en forme de dôme, destiné à la condensation des gouttelettes acides, entraînées par le courant gazeux.

Ce bouchon est traversé par un tube de 30 cm. de long et de 5 mm. de diamètre, qui pénètre à l'intérieur du flacon et se termine par une pointe effilée. Une ouverture ovale est pratiquée à 25 mm. de cette extrémité.

On place dans le tube un morceau de papier filtre ordinaire, bien sec, préalablement roulé autour d'une tige d'acier. Ce petit rouleau est poussé à l'extrémité du tube. On assujettit à la partie supérieure de ce tube une bande



de papier de 0 cm. 5 $\times$ 18 cm. Ces bandes ont été taillées dans du papier Whatmann grain fin, préparé en le faisant tremper pendant une dizaine de minutes dans une solution aqueuse de sublimé à 5 %. On fait sécher à la température ordinaire et à l'abri de la lumière. La bande de papier sensibilisé doit remplir exactement la largeur du tube.

Le tube étant muni du petit rouleau de papier filtre et

de la bande de papier sensibilisé, on introduit dans le flacon 50 cc. d'eau distillée, puis 10 cc. d'acide sulfurique au 1/5^m et enfin le produit à doser détruit et liquéfié par le mélange sulfoperchlorique.

Pour transformer les arsénites, qui donneraient sur le papier sensibilisé une bande longue et pâle, en arséniates qui produisent une tache plus courte et très foncée, on ajoute goutte à goutte, comme l'a indiqué CRIBIER, du permanganate de potassium en solution à 1 %, jusqu'à coloration rose persistante. L'excès de permanganate est détruit par une ou deux gouttes d'eau oxygénée à 1 volume. On introduit alors dans le flacon 8 gr. de Zn pur exempt d'arsenic que l'on a activé préalablement en le laissant tremper pendant dix minutes dans 10 cc. d'eau distillée additionnée de 3 gouttes d'une solution de sulfate de cuivre.

On bouche rapidement le flacon et on le place dans un cristalliseur rempli d'eau à 15° pour éviter l'échauffement qui, accélérant la vitesse de dégagement, donnerait une tache plus longue.

L'hydrogène arsénié formé traverse le dôme du bouchon de l'appareil où se condensent les vapeurs d'eau acidulée, puis passe dans le tube par l'ouverture ovulaire latérale et se sèche sur le petit rouleau de papier filtre ; la pointe effilée laisse écouler les dernières gouttelettes de liquide sulfurique. Le gaz vient alors en contact avec le papier sensible qu'il colore.

On laisse le dégagement se faire à l'obscurité pendant 8 heures environ ; on retire alors la bande de papier sensible et on la traite par l'iodure de potassium en solution à 10 % qui agit à la façon d'un viro-fixateur photo-

graphique. La teinte jaune de la tache produite par l'arsenic devient rapidement brun foncé. Après un quart d'heure d'immersion, le papier doit être lavé à l'eau distillé.

La coloration est d'une stabilité remarquable. LÉONARDOX a constaté qu'après deux ans il n'y avait qu'une légère atténuation des bandes de 0 mm. 001 à 0 mm. 002.

Pour déduire la teneur en arsenic du produit introduit dans le flacon, on compare la longueur de la tache obtenue avec une échelle étalon préalablement établie de la manière suivante :

On s'assure de la pureté des réactifs en plaçant dans l'appareil les réactifs seuls ; si la bande de papier sensible ne donne aucune tache en fin d'expérience, c'est que les réactifs ne contiennent pas d'arsenic.

On prépare alors des solutions d'acide arsénieux à 1/10, 1/100, 1/1000, etc., en partant d'une solution neutralisant volume à volume la solution décinnormale d'iode et en ajoutant 275 cc. d'eau distillée à 100 cc. de cette solution. L'acide arsénieux contient 75,75 % d'As; 100 cc. renferment donc :

$$\frac{4,95 \times 75,75}{1000} = 0 \text{ gr. } 375 \text{ d'As.}$$

En y ajoutant 275 cc. d'eau distillée, on obtient 375 cc. d'une solution au titre de 1 mmg. d'As par centimètre cube. Et, par dilutions successives, on a une solution contenant 0 mmg. 1, 0 mmg. 01, 0 mmg. 001, etc., d'arsenic en As^2O^3 par centimètre cube.

Nous avons employé pour nos recherches les produits de la maison Poulenc :

Acide sulfurique exempt d'arsenic (toxicologie) ;

Acide perchlorique ;

Zinc pur en aiguilles exempt d'arsenic distillé, procédé G. BERTRAND.

Nous avons préparé selon le procédé exposé ci-dessus une série de bandes étalons, dont le tableau suivant nous donne les longueurs :

As en mmg.	Long. de la bande en mm.	As en mmg.	Long. de la bande en mm.
—	—	—	—
0.0001	0.5	0.009	10.5
0.0003	1.00	0.01	12.
0.0005	1.5	0.02	16.
0.0007	1.7	0.03	19.
0.001	2.	0.04	22.
0.002	3.	0.05	25.
0.003	4.	0.06	28.
0.004	5.	0.07	31.
0.005	6.	0.08	34.
0.006	7.5	0.09	37.
0.007	8.5	0.1	40.
0.008	9.5	0.2	54.

Arsenic normal. — Avant d'étudier la quantité d'arsenic emmagasinée dans les organes des animaux subissant des injections soit d'eau de La Bourboule, soit de la solution arsenicale correspondante, nous avons voulu nous rendre compte de la quantité d'arsenic normale des viscères de nos lapins.

Avant nous, en 1923, deux auteurs, BILLETER et MARFURT avaient dosé l'arsenic contenu dans les tissus de 14 cadavres humains ; ils avaient employé une méthode permettant de déceler 0 mmg. 000.0001 et donné les chiffres suivants exprimés en micro-milligrammes pour 100 gr. d'organe.

Ongles	17.2	Poils	9.7
Thyroïde	13.1	Peau	9.7
Cerveau	11.1	Poumon	9.5
Foie	11.1	Rate	8.75
Rein	10.6	Os	8.75
Cœur	9.9	Sang	8.3

Ces doses d'arsenic physiologique chez l'homme sont extrêmement faibles.

En modifiant légèrement notre méthode, employant 10 gr. d'organe de prise d'essai, nous avons obtenu chez le lapin :

Lapin N° 1 de la série 3 (témoins).

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 10 gr. d'organe	As dans l'organe	As p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Cœur	10	0,5	0,0001	0,0001	0,001
Rate	2,45				
Poumons .	20	0,4	0,00009	0,00018	0,0009
Reins ...	19	0,6	0,00015	0,00028	0,0015
Foie	90	0,6	0,00015	0,0013	0,0018

Lapin N° 2 de la série 3 (témoins).

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 10 gr. d'organe	As dans l'organe	As p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Cœur	11	0,5	0,0001	0,0001	0,001
Rate	4,50				
Poumons .	19	0,4	0,00009	0,00018	0,0009
Reins ...	16	0,5	0,0001	0,00016	0,0015
Foie	95	0,7	0,00019	0,0018	0,0019

Il est à noter que nos lapins étaient nourris surtout de choux, végétal contenant de notables proportions d'arsenic.

Les chiffres des tableaux ci-dessus sont plus forts que ceux trouvés par BILLETER et MARFURT chez l'homme. Ils

n'ont, du reste, qu'une valeur approximative, notre méthode n'étant pas faite pour mesurer exactement des quantités si minimes ; mais ils nous permettent de nous rendre compte que le poids d'arsenic normal contenu dans les organes des lapins est si faible qu'il peut être négligé dans l'étude de la fixation dans les tissus de l'arsenic hydrominéral.

III. — Résultats des expériences.

Lapin n° 1 de la série I (La Bourboule)

ayant subi une série d'injections de 50 cc. d'eau de Choussy-Perrière et ayant été sacrifié à la fin de la série d'injections :

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	87	6,0	0,005	0,087	0,10
Cœur	10	5,5	0,0045	0,009	0,09
Poumons.	18	4,0	0,003	0,0108	0,06
Reins	20	3,5	0,0025	0,010	0,05

Lapin n° 1 de la série II (solution arsénicale)

ayant subi une série de 10 injections de 50 cc. de solution arsénicale, et ayant été sacrifié à la fin de la série d'injections :

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	97	6,5	0,0053	0,102	0,106
Cœur	18	9,5	0,008	0,028	0,106
Poumons.	16	4,0	0,003	0,0096	0,06
Reins	16	3,5	0,0025	0,008	0,05

Lapin n° 2 de la série I (La Bourboule)

ayant subi une série de 10 injections de 50 cc. d'eau de Choussy, et ayant été sacrifié quatorze jours après la dernière injection.

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	—	—	—	—	—
	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	89	2,0	0,001	0,0178	0,020
Cœur	9	1,7	0,0007	0,0012	0,014
Poumons.	20	1,7	0,0007	0,0028	0,014
Reins	16	1,5	0,0005	0,0016	0,010

Lapin n° 2 de la série II (solution arsénicale)

ayant subi une série de 10 injections de 50 cc. de solution arsenicale, et ayant été sacrifié quatorze jours après la dernière injection :

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	—	—	—	—	—
	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	98	3,5	0,0025	0,047	0,050
Cœur	11	4,0	0,003	0,0066	0,060
Poumons.	17	1,7	0,0007	0,0023	0,014
Reins	16	1,5	0,0005	0,0016	0,010

Nous avons contrôlé ces résultats en exécutant les mêmes recherches sur les organes de trois lapins qui faisaient partie d'une autre série d'expériences. Ces animaux avaient été inoculés le 11 janvier 1929 avec 1 mmg. de culture sur pomme de terre de bacille de Koch.

A l'autopsie, on n'a pas trouvé de lésions tuberculeuses en évolution.

Lapin n° 3

ayant subi tous les deux jours, du 29 septembre 1928 au 15 juin 1929, une injection de 15 cc. d'eau de Choussy-

Perrière, et ayant été sacrifié le 26 juin, soit onze jours après la dernière injection ; poids : 3 k. 400 :

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	88	2,0	0,001	0,0176	0,020
Cœur	10	2,0	0,001	0,0020	0,020
Poumons.	18	1,8	0,0008	0,0028	0,016
Reins	16	2,2	0,0012	0,0038	0,024

Lapin n° 8

ayant subi tous les deux jours, du 1^{er} octobre 1928 au 15 juin 1929, une injection de 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière, et ayant été sacrifié le 5 juillet, soit vingt jours après la dernière injection ; poids : 3 k. 300 :

Organes analysés	Poids de l'organe	Longueur de la bande	As p. 5 gr. d'organe	As dans l'organe	As. p. 100 gr. d'organe
—	gr.	mm.	mg.	mg.	mg.
Foie	90	2,0	0,001	0,018	0,020
Cœur	12	1,0	0,0003	0,0007	0,006
Poumons.	20	1,5	0,0005	0,002	0,010
Reins	18	1,2	0,0004	0,0014	0,018

Lapin n° 5

ayant subi tous les deux jours, du 1^{er} octobre 1928 au 10 juin 1929, une injection de 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière, et ayant été sacrifié le 10 juillet 1929, soit un mois après la dernière injection ; poids : 3 k. 700.

L'analyse nous donne, pour une prise d'essai de 5 gr., des quantités d'arsenic trop faibles pour être mesurées exactement.

CHAPITRE IV

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

Envisageons maintenant l'interprétation que nous pouvons donner aux résultats des expériences précédemment décrites.

Comparons d'abord les chiffres d'arsenic trouvés dans les organes des lapins ayant subi des injections d'eau de La Bourboule, et ceux trouvés chez les animaux qui ont reçu, de la même façon et aux mêmes doses, une solution arsenicale de même concentration et de même type que l'eau de Choussy-Perrière.

Nous constatons qu'il existe une différence appréciable entre la quantité d'As contenue dans le foie et le cœur des lapins de la première série d'expériences, et celle des animaux de la seconde.

Les animaux qui ont reçu l'eau de Choussy ont emmagasiné moins d'arsenic que les autres ; ce qui, dans une certaine mesure, nous explique la rareté des accidents toxiques survenus, du fait de l'arsenic, chez les malades traités à La Bourboule. Des travaux antérieurs nous avaient déjà fait prévoir ce résultat.

En 1905, M. le Professeur BILLARD et M. FERREYROLLES avaient montré « que des animaux pouvaient supporter une dose d'eau de Choussy, égale pour eux à celle de 6 litres pour un homme de 60 kg., avec 1 gr. 48 d'arséniate de soude qui est toxique à la dose de 13 mgr. pour 1 kg. de cobaye ».

Et d'autre part, ces mêmes auteurs, en 1909, avaient publié, au Congrès national d'hydrologie et de climatologie d'Alger, la curieuse expérience suivante qui montrait bien la différence de toxicité qui existe entre l'eau de La Bourboule et une solution arsenicale analogue :

Deux carpes, de poids sensiblement égal, sont plongées, l'une dans de l'eau de La Bourboule, l'autre dans un liquide composé comme l'indique l'analyse chimique de cette eau. Au bout de 12 minutes, l'une est sur le flanc, l'autre n'a pu résister moins de 4 minutes. Elles restent deux heures chacune dans leur milieu respectif ; la première reprend son équilibre et ses mouvements aussitôt après avoir été plongée dans l'eau pure ; la deuxième, 25 minutes après seulement.

Le lendemain, ces deux mêmes carpes sont plongées à nouveau dans le milieu où elles avaient été plongées la veille. 24 heures après, celle qui était dans l'eau de Choussy-Perrière était en bon état, tandis que l'autre était morte dans la nuit.

Les résultats obtenus par l'organotropie viscérale de l'arsenic semblent confirmer cette *toxicité relativement plus faible de l'eau de La Bourboule, comparée à une solution d'arséniate de soude au même titre.*

D'autre part, il ressort de nos recherches que l'arsenic hydrominéral introduit par voie sous-cutanée, se

retrouve *en quantité relativement forte dans le poumon*. Son élimination de cet organe semble un peu moins rapide aussitôt après la dernière injection; au bout d'un mois on n'en retrouve cependant plus.

Enfin, si nous reprenons nos tableaux d'expériences, nous voyons que l'élimination de l'arsenic s'est faite *plus rapidement* en ce qui concerne le *foie* et le *cœur* chez les *lapins ayant reçu de l'eau de Choussy-Perrière* que chez les autres.

L'arsenic hydrominéral diminue progressivement et régulièrement dans les organes après la dernière injection. L'analyse prouve qu'après *un mois environ*, l'arsenic introduit dans l'organisme a *complètement disparu*; ainsi, il nous est permis de conclure que, dans nos conditions expérimentales, l'arsenic contenu dans l'eau de Choussy-Perrière n'a aucune *tendance à s'accumuler dans l'organisme*.

Ces constatations venant à l'appui de nombreux travaux sur les eaux de La Bourboule, nous montrent la non-toxicité de ces eaux employées à dose thérapeutique, et nous aident à comprendre quelques-unes des indications importantes de la cure bourboulienne, en particulier *l'action de ces eaux sur le poumon*.

DEUXIÈME PARTIE

Dans cette seconde partie de notre travail, nous étudions quelques actions des eaux de La Bourboule. Notre premier chapitre est consacré aux réactions humorales, le second à quelques expériences sur les échanges nutritifs ; enfin nous avons cherché, dans un troisième chapitre, à dégager de ces travaux des conclusions générales.

Les expériences ont été exécutées sous la direction de M. le Professeur PIÉRY et de M. le Docteur MILHAUD ; les recherches chimiques ont été faites par M. DENOYEL, docteur en pharmacie, chimiste du laboratoire.

CHAPITRE PREMIER

RÉACTIONS HUMORALES APRÈS INJECTION D'EAU DE LA BOURBOULE

A. — Etude de la glycémie.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier les modifications de la glycémie chez des animaux soumis à des injections d'une eau minérale arsenicale.

De nombreux auteurs ont en effet signalé les modifications apportées à la fonction glycogénique du foie sous l'influence d'un traitement ou d'un empoisonnement arsenical.

En 1865, SAÏKOWSKY confirmait le fait déjà vu par FRERICHs, à savoir la diminution considérable et même la disparition complète du glycogène dans le foie par l'empoisonnement arsenical.

ROSENBAUM, en 1878, constatait dans ce même mode d'empoisonnement l'absence de glycogène dans le foie. CHITTENDEN et BLAKE, en 1890, n'obtenaient pas dans des expériences analogues de résultats concordants. CUSHNY, en 1924, et PADERI, en 1926, admettaient à la suite d'expériences d'intoxication par l'arsenic la disparition complète du glycogène. D'autre part, le foie, dans ce même

empoisonnement, ne peut plus fixer sous forme de glycogène le sucre injecté dans le sang, ni le sucre provenant de l'alimentation.

On ne trouve guère dans la littérature médicale de recherches du taux de la glycémie à jeun, car on voit rarement, en clinique, une action suffisante de l'arsenic sur le parenchyme hépatique pour provoquer une modification permanente du taux de la glycémie ; quelques auteurs (BAILEY et Mac KAY, en 1920; MASSON, en 1925), admettaient une glycémie normale à jeun au cours des accidents hépatiques arsenicaux et des ictères arsenobenzoliques.

Au point de vue expérimental, ROSENBAUM, en 1878, ne voyait aucune modification dans le taux du sucre contenu dans le sang au cours des empoisonnements par l'arsenic. PADERI, en 1926, constatait une hyperglycémie nette chez trois lapins soumis à un régime normal de choux et de son, après ingestion de 15 cc. de liqueur de Fowler.

VAUTHEY, dans sa thèse, en 1927, constatait, après injection d'arsenic à dose toxique, « une chute marquée du taux de la glycémie à jeun, diminution moyenne de 50 % avec le cacodylate de soude, de 40 % avec le novarsénobenzol et l'acide arsénieux. Ces variations, disait-il, sont constantes, de même sens et d'intensité à peu près égale ».

Ce même expérimentateur écrivait, qu'après injections d'arsenic à doses thérapeutiques et répétées, il voyait « que les variations de la glycémie se sont produites dans des sens différents et avec une intensité variable suivant les diverses formes chimiques utilisées ». Avec le cocadylate, il constatait une augmentation nette;

avec le novarsénobenzol une augmentation beaucoup moins marquée et une diminution légère avec l'acide arsénieux. Ces résultats concordent avec ceux de PADERI, malgré des conditions expérimentales différentes. FLEIG a établi que chez un chien dépancréatisé et présentant une forte glycosurie, les injections d'eau de La Bourboule amènent une diminution de la quantité de sucre éliminée.

VERDALLE a montré que la cure bourboulienne diminuait la glycosurie chez les diabétiques.

Dans nos expériences pour l'étude de la glycémie, après injection d'eau de La Bourboule, nous opérons sur des lapins. Les animaux nourris normalement avec des choux et du son, ne sont pas à jeun au moment de l'expérience. On prélève le sang par ponction de la veine marginale de l'oreille et on fait le dosage du glucose par la méthode de FONTÈS et THIVOLLE.

Les injections d'eau minérale sont pratiquées par voie intra-parenchymateuse.

1° ETUDE DE LA GLYCÉMIE APRÈS INJECTION DE DOSES FAIBLES D'EAU DE CHOussy-PERRIÈRE.

Trois lapins sont mis en expérience : Le lapin n° 1 sert de témoin ; le lapin n° 2 reçoit tous les deux jours une injection de 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière ; le lapin n° 3 en supporte aux mêmes dates une de 15 cc.

Quatre mois après le début de l'expérience, on décide de modifier cette dernière et d'inoculer un milligramme de culture sur pomme de terre de bacille de Koch à chacun des animaux.

RÉSULTATS.

Lapin n° 1 (témoin).

21 Septembre 1928 :

Glycémie	1 gr. 08
Poids	2.430 gr.

5 Octobre 1928 :

Glycémie	1 gr. 60
Poids	2.740 gr.

22 Octobre 1928 :

Glycémie	1 gr. 45
Poids	2.550 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de bacilles de Koch.

Poids	2.620 gr.
-------------	-----------

4 Février 1929 :

Glycémie	1 gr. 73
Poids	2.380 gr.

6 mars 1929 : Le lapin meurt ; à l'autopsie, on constate la présence de ganglions inguinaux du côté de la cuisse inoculée ; les poumons sont farcis de granulations tuberculeuses.

Lapin n° 2 (recevant tous les 2 jours 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière).

21 Septembre 1928 :

Glycémie	0 gr. 99
Poids	2.500 gr.

5 Octobre 1928 :

Glycémie	0 gr. 85
Poids	2.580 gr.

22 Octobre 1928 :

Glycémie	1 gr. 50
Poids	3.040 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de bacilles de Koch.

Poids	3.350 gr.
-------------	-----------

4 Février 1929 :

Glycémie	1 gr. 39
Poids	3.340 gr.

26 Juin 1929 :

Glycémie	1 gr. 085
Poids	3.420 gr.

26 juin 1929 : on sacrifie le lapin, aucune lésion tuberculeuse apparente.

Lapin n° 3 (recevant tous les 2 jours 15 cc. d'eau de Choussy-Perrière).

21 Septembre 1928 :

Glycémie	1 gr. 12
Poids	2.850 gr.

5 Octobre 1928 :

Glycémie	1 gr. 50
Poids	3.000 gr.

22 Octobre 1928 :

Glycémie	1 gr. 25
Poids	2.850 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de bacilles de Koch.

Poids	2.930 gr.
-------------	-----------

4 Février 1929 :

Glycémie	2 gr. 21
Poids	3.400 gr.

26 Juin 1929 :

Glycémie	1 gr. 09
Poids	3.450 gr.

26 juin 1929 : on sacrifie le lapin, on ne constate aucune lésion tuberculeuse apparente.

Un examen des résultats consignés dans les tableaux ci-dessus nous montre que, chez le lapin témoin, la glycémie a subi une légère augmentation ; au cours de l'expérience, elle était : de 1 gr. 08 au début ; puis après avoir été de 1 gr. 60 et de 1 gr. 45, elle était de 1 gr. 73 à la fin.

Chez les deux autres animaux, le taux de la glycémie ne subit pas de modifications sensibles. Il s'élève après un ou deux mois de traitement, pour redescendre ensuite.

2° ETUDE DE LA GLYCÉMIE APRÈS INJECTION DE FORTES DOSES D'EAU DE CHOUSSY-PERRIÈRE.

Pour cette étude, nous avons mis en expérience trois lapins. Le lapin n° 11 nous sert de témoin, il ne reçoit aucune injection.

Lapin n° 11 (témoin). Poids : 2.400 gr.

15 Mars 1929 :

16 h. 30. Glycémie	1 gr. 02
17 h. Glycémie	1 gr. 02

16 Mars 1929 :

17 h. Glycémie	0 gr. 99
----------------------	----------

18 Mars 1929 :

17 h. Glycémie	1 gr. 06
----------------------	----------

Lapin n° 12. Poids : 2.750 gr.

15 Mars 1929 :

16 h. 30.	Glycémie	0 gr. 99
16 h. 45.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
17 h.	Glycémie	0 gr. 99

16 Mars 1929 :

17 h.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
17 h. 15.	Glycémie	1 gr. 02

17 Mars 1929 :

17 h.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
-------	--	---------

18 Mars 1929 :

16 h. 30.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
17 h.	Glycémie	0 gr. 99

20 Mars 1929 :

18 h.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
-------	--	---------

21 Mars 1929 :

17 h.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
-------	--	---------

22 Mars 1929 :

17 h.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	100 cc.
-------	--	---------

23 Mars 1929 :

17 h. 30.	Injection d'eau de Choussy-Perrière...	200 cc.
17 h. 45.	Glycémie	1 gr. 08

Lapin n° 13. Poids : 2.850 gr.

15 Mars 1929 :

16 h. 30.	Glycémie	1 gr. 02
17 h.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
17 h. 15.	Glycémie	1 gr. 04

16 Mars 1929 :

17 h.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
17 h. 15.	Glycémie	1 gr. 16

17 Mars 1929 :

Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
--	---------

18 Mars 1929 :

8 h. 30.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
17 h.	Glycémie	1 gr. 04

20 Mars 1929 :

18 h.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
-------	--	---------

21 Mars 1929 :

16 h. 30.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
-----------	--	---------

22 Mars 1929 :

16 h. 30.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	100 cc.
-----------	--	---------

23 Mars 1929 :

17 h. 30.	Inj. sous-cutanée eau Choussy-Perrière	200 cc.
17 h. 45.	Glycémie	1 gr. 26

Dans cette expérience, nous constatons que des variations insignifiantes se sont produites dans le taux de la glycémie chez le lapin témoin. Chez les deux autres animaux, la glycémie a subi une légère augmentation ; mais cette élévation est extrêmement faible.

En résumé, de l'ensemble de ces expériences, on peut conclure que les injections d'eau de La Bourboule à dose faible et à dose forte n'ont eu aucune influence sur la glycémie des animaux dans nos conditions expérimentales.

B. — Etude du taux de l'urée du sang et de l'azote total.

Ces dernières années, on a souvent constaté une élévation de l'urée sanguine au cours des traitements ou des intoxications par l'arsenic en composés organiques.

SICARD, HAGUENAU et KUDELSKY, en 1919, constataient une augmentation de l'azotémie jusqu'à 1 gr. 10 chez des malades soumis à la médication novarsenobenzolique, sans que ceux-ci présentent d'ailleurs de troubles de la fonction rénale.

En 1920, SICARD trouvait une azotémie transitoire au cours des traitements par les arsénicaux. Il semble donc que l'arsenic introduit dans un organisme provoque une petite azotémie. De même l'arsenic, agissant sur le foie, peut provoquer une augmentation de l'azote total, qui comprend azote de l'urée + azote de l'ammoniaque + azote résiduel provenant de la désagrégation des substances protéiques.

EXPÉRIENCE.

Trois lapins sont mis en expérience :

Le lapin n° 4 sert de témoin ;

Le lapin n° 5 reçoit tous les deux jours 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière, depuis le 24 septembre 1928 ;

Le lapin n° 6 en reçoit aux mêmes dates, une de 15 cc.

Lapin n° 4.

24 Septembre 1928 :

Urée	0 gr. 20
Azote total.....	0 gr. 24
Poids	2.900 gr.

5 Octobre 1928 :

Urée	0 gr. 23
Azote total.....	0 gr. 26
Poids	2.890 gr.

26 Octobre 1929 :

Urée	0 gr. 24
Azote total.....	0 gr. 30
Poids	3.000 gr.

Lapin n° 5.

24 Septembre 1928 :

Urée	0 gr. 16
Azote total.....	0 gr. 20
Poids	2.400 gr.

5 Octobre 1928 :

Urée	0 gr. 21
Azote total.....	0 gr. 24
Poids	2.730 gr.

26 Octobre 1928 :

Urée	0 gr. 23
Azote total.....	0 gr. 26
Poids	2.990 gr.

Lapin n° 6.

24 Septembre 1928 :

Urée	0 gr. 26
Azote total.....	0 gr. 30
Poids	3.050 gr.

5 Octobre 1928 :

Urée	0 gr. 25
Azote total.....	0 gr. 32
Poids	2.990 gr.

26 Octobre 1928 :

Urée	0 gr. 22
Azote total.....	0 gr. 22
Poids	3.100 gr.

En somme, dans ces expériences, nous voyons que l'urée du sang chez le témoin s'est maintenue entre 0 gr. 20 et 0 gr. 24 et l'azote total entre 0 gr. 20 et 0 gr. 30. Chez les lapins soumis aux injections, nous constatons une légère augmentation du taux de l'urée chez le lapin n° 5 (de 0,16 à 0,23) et, au contraire, une diminution chez le lapin n° 6 (de 0,26 à 0,22). Nous ne pouvons donc conclure ici.

C. — Etude du taux des chlorures du sang.

Pour compléter ces recherches sur les modifications humorales causées par l'eau de La Bourboule en injection sous-cutanée, nous avons voulu rechercher le taux des chlorures du sang chez des lapins soumis aux mêmes conditions expérimentales que les précédents.

EXPÉRIENCE.

Trois lapins sont mis en expérience : le lapin n° 7 sert de témoin et ne reçoit aucune injection.

Le lapin n° 8 supporte une injection de 8 cc. d'eau de Choussy-Perrière tous les 2 jours, à partir du 28 septembre 1928 ;

Le lapin n° 9 en reçoit aux mêmes dates une de 15 cc.

Le 11 janvier, on modifie l'expérience en injectant à chacun des animaux 1 mgr. de culture de bacilles de Koch sur pomme de terre, puis on poursuit sur eux les mêmes recherches.

Lapin n° 7.

28 Septembre 1928 :

Chlorure (exprimé en NaCl par litre de plasma).....	5 gr. 96
Poids	2.400 gr.

12 Octobre 1928 :

Chlorure	4 gr. 40
----------------	----------

29 Octobre 1928 :

Chlorure	5 gr. 14
Poids	3.250 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de 1 mgr. de B. K.

11 Avril 1929 :

Chlorure	5 gr. 95
Poids	3.600 gr.

5 Juillet 1929 :

Chlorure	6 gr. 02
Poids	3.800 gr.

Le 5 juillet, on sacrifie le lapin. A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion tuberculeuse viscérale ou ganglionnaire.

Lapin n° 8.

28 Septembre 1928 :

Chlorure	5 gr. 15
Poids	3.050 gr.

12 Octobre 1928 :

Chlorure	5 gr.
Poids	3.460 gr.

29 Octobre 1928 :

Chlorure	5 gr. 60
Poids	2.710 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de 1 mgr. de B. K.

11 Avril 1929 :

Chlorure	5 gr. 80
Poids	3.200 gr.

5 Juillet 1929 :

Chlorure	6 gr. 36
Poids	3.300 gr.

Le 5 juillet, on sacrifie l'animal ; à l'autopsie, on ne trouve aucune lésion tuberculeuse.

Lapin n° 9.

28 Septembre 1928 :

Chlorure	5 gr. 61
Poids	2.540 gr.

12 Octobre 1928 :

Chlorure	5 gr.
Poids	3.080 gr.

29 Octobre 1928 :

Chlorure	5 gr. 26
Poids	3.170 gr.

11 Janvier 1929 :

Inoculation de 1 mgr. de B. K.

11 Avril 1929 :

Chlorure	5 gr. 85
Poids	3.550 gr.

5 Juillet 1929 :

Chlorure	6 gr. 20
Poids	3.650 gr.

Le 5 juillet, on sacrifie l'animal ; à l'autopsie, on ne trouve aucune lésion tuberculeuse.

RÉSULTATS.

Nous voyons, dans les tableaux précédents, que le taux des chlorures chez le lapin témoin est resté sensiblement le même pendant toute la durée de l'expérience. [5 gr. 96, 4 gr. 40, 5 gr. 14, 5 gr. 95, 6 gr. 02.]

Chez le lapin n° 8, nous constatons une augmentation légère : 5 gr. 15 au début de l'expérience ; 5 gr. un mois après, puis 5 gr. 60, 5 gr. 80, 6 gr. 36 ; tandis que chez le lapin n° 9, le taux des chlorures est à peu près stable. [5 gr. 61, 5 gr., 5 gr. 26, 5 gr. 85, 6 gr. 20.]

Les chiffres obtenus chez les animaux n° 8 et n° 9, tout en étant un peu supérieurs à ceux trouvés chez le témoin en sont sensiblement voisins.

CHAPITRE II

QUELQUES RECHERCHES CONCERNANT L'ACTION DES EAUX DE LA BOURBOULE SUR LES ÉCHANGES NUTRITIFS

Nous n'avons pas la prétention d'étudier complètement, dans ce court chapitre, l'action des eaux de La Bourboule sur les échanges nutritifs. La question est fort complexe et a déjà fait l'objet d'études très nombreuses. Le Docteur Eugène SAUZET, dans un numéro de la *Pratique Médicale Française* (juin 1929), consacré à la climatologie et à l'hydrologie, sous la direction de M. le Professeur PRÉRY, a publié un article très documenté dans lequel il résume les faits cliniques et expérimentaux observés jusqu'à présent sur ce sujet.

Nous nous contentons seulement de donner ici le compte rendu des expériences exécutées au laboratoire de l'Institut d'hydrologie de Lyon et d'en discuter les résultats.

A. — *Observation des variations de poids de 10 cobayes* placés par couple dans cinq cages. Les animaux de la cage 1 reçoivent une injection sous-cutanée quotidienne, de 10 cc. d'eau de Choussy-Perrière ; ceux de la cage 2 reçoivent aux mêmes dates et dans les mêmes conditions

expérimentales, 10 cc. de la solution suivante qui présente sensiblement la même concentration arsenicale et le même degré isotonique que l'eau de La Bourboule :

Arséniate de soude.....	0 gr. 25
Chlorure de sodium.....	6 gr. 20
Eau q. s. q.....	1.000 cc.
A 15°.	

Les cobayes de la cage 3 reçoivent, tous les 2 jours, une injection sous-cutanée de 10 cc. d'eau de Choussy-Perrière et ceux de la cage 4 supportent aux mêmes dates et dans les mêmes conditions, une injection de 10 cc. de la solution arsenicale.

Les animaux de la cage 5 ne reçoivent aucune injection et servent de témoins.

En examinant les résultats consignés dans le tableau suivant, on note des irrégularités de poids chez les différents cobayes à partir du 22 février. Ceci s'explique peut-être par une modification apportée au régime des animaux. En effet, à partir de cette date, il ne nous fut plus possible de leur donner régulièrement de la verdure comme précédemment.

Chez les cobayes subissant des injections d'eau de La Bourboule, l'augmentation de poids se manifeste aussitôt après les premières injections ; chez ceux qui ont reçu de la solution arsenicale, l'augmentation de poids se produit plus tardivement, lorsqu'elle a lieu.

Sous l'influence de la solution arsenicale en injections faibles et fortes, l'augmentation pondérale des cobayes est nettement moindre, dans l'ensemble, que celle constatée chez les témoins et chez ceux recevant tous les deux jours des injections d'eau de la source Choussy-Perrière.

RÉSULTATS

— 65 —

CAGE N° 1			CAGE N° 2			CAGE N° 3			CAGE N° 4			CAGE N° 5		
DATES	INJ.	POIDS	DATES	INJ.	POIDS	DATES	INJ.	POIDS	DATES	INJ.	POIDS	DATES	POIDS	
25/1	1 ^{re}	N° 1 : 640 N° 2 : 620	25/1	1 ^{re}	N° 1 : 400 N° 2 : 420	25/1	1 ^{re}	N° 1 : 510 N° 2 : 510	25/1	1 ^{re}	N° 1 : 460 N° 2 : 460	25/1	N° 1 : 600 N° 2 : 600	
4/2	9 ^{me}	N° 1 : 645 N° 2 : 645	4/2	9 ^{me}	N° 1 : 420 N° 2 : 440	4/2	5 ^{me}	N° 1 : 540 N° 2 : 520	4/2	5 ^{me}	N° 1 : 460 N° 2 : 430	4/2	N° 1 : 580 N° 2 : 590	
6/2	11 ^{me}	N° 1 : 650 N° 2 : 650	6/2	11 ^{me}	N° 1 : 410 N° 2 : 435	6/2	6 ^{me}	N° 1 : 530 N° 2 : 510	6/2	6 ^{me}	N° 1 : 460 N° 2 : 430	6/2	N° 1 : 580 N° 2 : 600	
8/2	13 ^{me}	N° 1 : 650 N° 2 : 645	8/2	13 ^{me}	N° 1 : 410 N° 2 : 420	8/2	7 ^{me}	N° 1 : 530 N° 2 : 490	8/2	7 ^{me}	N° 1 : 440 N° 2 : 430	8/2	N° 1 : 600 N° 2 : 610	
11/2	15 ^{me}	N° 1 : 670 N° 2 : 660	11/2	15 ^{me}	N° 1 : 420 N° 2 : 430	11/2	8 ^{me}	N° 1 : 540 N° 2 : 500	11/2	8 ^{me}	N° 1 : 460 N° 2 : 450	11/2	N° 1 : 610 N° 2 : 615	
13/2	17 ^{me}	N° 1 : 660 N° 2 : 650	13/2	17 ^{me}	N° 1 : 410 N° 2 : 430	13/2	9 ^{me}	N° 1 : 530 N° 2 : 520	13/2	9 ^{me}	N° 1 : 450 N° 2 : 440	13/2	N° 1 : 620 N° 2 : 620	
15/2	19 ^{me}	N° 1 : 680 N° 2 : 670	15/2	19 ^{me}	N° 1 : 400 N° 2 : 410	15/2	10 ^{me}	N° 1 : 530 N° 2 : 540	15/2	10 ^{me}	N° 1 : 450 N° 2 : 440	15/2	N° 1 : 630 N° 2 : 620	
19/2	22 ^{me}	N° 1 : 670 N° 2 : 670	19/2	22 ^{me}	N° 1 : 410 N° 2 : 420	19/2		N° 1 : 550 N° 2 : 560	19/2		N° 1 : 455 N° 2 : 440	19/2	N° 1 : 640 N° 2 : 620	
21/2	24 ^{me}	N° 1 : 690 N° 2 : 675	21/2	24 ^{me}	N° 1 : 420 N° 2 : 420	20/2	12 ^{me}	N° 1 : 550 N° 2 : 550	20/2	12 ^{me}	N° 1 : 450 N° 2 : 450	20/2	N° 1 : 640 N° 2 : 620	
25/2	27 ^{me}	N° 1 : 670 N° 2 : 660	25/2	27 ^{me}	N° 1 : 420 N° 2 : 440	25/2	14 ^{me}	N° 1 : 500 N° 2 : 500	25/2	14 ^{me}	N° 1 : 460 N° 2 : 440	25/2	N° 1 : 650 N° 2 : 615	
27/2	29 ^{me}	N° 1 : 670 N° 2 : 660	27/2	29 ^{me}	N° 1 : 440 N° 2 : 450	27/2	15 ^{me}	N° 1 : 495 N° 2 : 530	27/2	15 ^{me}	N° 1 : 400 N° 2 : 430	27/2	N° 1 : 650 N° 2 : 640	
1/3	31 ^{me}	N° 1 : 670 N° 2 : 630	1/3	31 ^{me}	N° 1 : 420 N° 2 : 430	1/3	16 ^{me}	N° 1 : 510 N° 2 : 530	1/3	16 ^{me}	N° 1 : 450 N° 2 : 430	1/3	N° 1 : 620 N° 2 : 610	
4/3	33 ^{me}	N° 1 : 680 N° 2 : 630	4/3	33 ^{me}	N° 1 : 440 N° 2 : 430	4/3	17 ^{me}	N° 1 : 510 N° 2 : 530	4/3	17 ^{me}	N° 1 : 450 N° 2 : 430	4/3	N° 1 : 630 N° 2 : 620	
7/3	36 ^{me}	N° 1 : 700 N° 2 : 680	7/3	36 ^{me}	N° 1 : 440 N° 2 : 430	7/3		N° 1 : 520 N° 2 : 545	7/3		N° 1 : 470 N° 2 : 450	7/3	N° 1 : 660 N° 2 : 630	
13/3	41 ^{me}	N° 1 : 720 N° 2 : 670	13/3	41 ^{me}	N° 1 : 460 N° 2 : 450	13/3	21 ^{me}	N° 1 : 540 N° 2 : 580	13/3	21 ^{me}	N° 1 : 480 N° 2 : 450	13/3	N° 1 : 660 N° 2 : 650	

Les animaux qui reçoivent quotidiennement de l'eau de La Bourboule augmentent de poids sensiblement dans la même proportion que les témoins ; or il est à noter que les doses de liquides injectées sont relativement très fortes par rapport au poids des cobayes en expérience et par le fait même assez choquantes pour ces animaux.

B.— *Echanges de protéines et de leurs dérivés.*— *Urée.* — *Echanges hydriques.* — *Diurèse.* — Dans les expériences qui vont suivre, nous avons voulu étudier la diurèse et l'élimination uréique chez des animaux soumis à des injections d'eau de La Bourboule. Comparativement, nous nous sommes rendu compte des phénomènes correspondants chez des animaux recevant, en injections sous-cutanées, les mêmes doses de la solution arsenicale dont nous avons donné la formule au début de ce chapitre.

EXPÉRIENCE I. — Lapin de pelage jaune roux n° 33 B, recevant aux dates indiquées 50 cc. d'eau de Choussy-Perrière. Mise en cage le 13 décembre 1928. Poids : 2.700 grammes.

Dates	Injections	Volume d'urine	Urée ‰	Urée en 24 h.	Coefficient de Maillard
		cc.	gr.	gr.	
10/1/29		280	10,04	2,81	6,63
12/1/29		300	15,50	4,65	5,90
13/1/29		250	17,11	4,28	8,15
14/1/29		250	14,78	1,84	9,85
17/1/29		130	14,48	1,88	3,62
21/1/29		175	14,85	2,59	6,80
22/1/29	1 ^{re} inj.	175	11,16	1,95	2,70
23/1/29	2 ^{me} inj.	200	22,59	2,25	2,52
27/1/29		170	18,82	1,52	2,42
28/1/29	3 ^{me} inj.	175	13,57	2,37	4,37
30/1/29	4 ^{me} inj.	100	19,36	1,94	2,94
1/2/29	5 ^{me} inj.	70	22,48	1,57	4,30

Dates	Injections	Volume d'urine	Urée ‰	Urée en 24 h.	Coefficient de Maillard
		cc.	gr	gr.	
2/2/29		100	22,78	2,27	1,92
4/2/29	6 ^{me} inj.	120	16,01	1,92	5,60
5/2/29		110	22,27	2,45	3,05
6/2/29	7 ^{me} inj.	180	16,16	2,90	9,37
7/2/29		210	11,34	2,26	7,08
8/2/29	8 ^{me} inj.	80	23,19	1,85	6,13
10/2/29		110	19,31	2,12	4,14
11/2/29	9 ^{me} inj.	60	29,82	1,79	3,02
12/2/29		120	19,50	2,34	3,88
13/2/29	10 ^{me} inj.	100	23,77	2,37	1,82

En examinant ces résultats, nous voyons que nos injections d'eau de La Bourboule n'ont pas eu grande influence sur la diurèse ; tout au plus peut-on noter une légère diminution dans la quantité moyenne des urines pendant le traitement hydrominéral.

Les chiffres du coefficient de Maillard sont très variables et il ne nous est pas possible d'en tirer une conclusion précise.

Le taux de l'urée s'est *remarquablement régularisé* pendant la durée de l'expérience: on notait en effet, avant les injections d'eau minérale, des variations assez fortes [2 gr. 81 le 10 janvier 1929 et 4 gr. 65 le 12 janvier 1929 ; 4 gr. 28 le 13 janvier 1929 et 1 gr. 84 le 14 janvier 1929]; au contraire, pendant la période où l'animal était soumis aux injections d'eau de Choussy-Perrière, le taux de l'urée s'est maintenu entre 2 gr. 90 (chiffre le plus fort) et 1 gr. 52 (chiffre le plus faible).

EXPÉRIENCE II. — Trois lapins sont placés chacun dans une cage construite de façon à recueillir les urines. Le premier, gris lièvre, marqué à l'oreille 81.B, reçoit, aux dates indiquées, 50 cc. d'eau de Choussy-Perrière.

Le second, gris fauve, marqué d'une encoche faite aux ciseaux dans le pelage au niveau du dos, supporte aux mêmes dates 50 cc. de la solution arsénicale déjà indiquée.

Le troisième, gris, marqué à l'oreille 86.B, nous sert de témoin et ne reçoit aucune injection.

Lapin n° 1 (La Bourboule).

Dates	Injections	Volume d'urine	Urée en 24 h.	Coefficient de Maillard
		cc.	gr.	
6/5/29		70	2,18	5,75
7/5/29		100	2,41	6,80
8/5/29		55	0,80	6,18
10/5/29		100	2,04	7,43
12/5/29		105	1,58	6,49
15/5/29		95	0,64	6,98
25/5/29		100	2,16	7,52
27/5/29	Injection	110	1,86	7,12
28/5/29		150	2,52	7,03
29/5/29	Injection	200	1,95	5,98
30/5/29		160	2,06	6,57
31/5/29	Injection	160	2,64	4,12
1/6/29		170	2,08	4,53
4/6/29	Injection	160	2,20	6,25
5/6/29		190	2,49	5,72
6/6/29	Injection	230	2,73	6,32
8/6/29	Injection	235	2,75	
10/6/29	Injection	145	1,90	5,72
12/6/29	Injection	210	2,80	5,33
14/6/29		170	2,50	5,30
15/6/29	Injection	160	2,78	4,30
18/6/29	Injection	170	2,79	4,28
20/6/29		185	2,72	4,18
21/6/28		160	2,89	5
23/6/29		165	2,70	4,27
4/7/29		120	2,58	5,03

Nous constatons ici une diurèse plus importante pendant la période dans laquelle l'animal a subi des injections d'eau minérale. Pendant cette même période, le taux de l'urée *s'est régularisé*.

Lapin n° 2 (solution arsénicale).

Dates	Injections	VOLUME d'urine	Urée en 24 h.	Coefficient de Maillard
		cc.	gr.	
6/5/29		110	0,91	6,28
7/5/29		60	1,67	7,03
8/5/29		85	1,01	4,82
10/5/29		95	1,87	6,33
12/5/29		80	2,06	5,71
15/5/29		100	2,09	6,12
25/5/29		90	2,05	5,35
27/5/29	Injection	120	1,59	5,52
28/5/29		160	2,18	6,35
29/5/29	Injection	150	0,98	4,41
30/5/29		160	1,58	6,38
31/5/29	Injection	180	1,74	5,64
1/6/29		175	2,09	5,75
4/6/29	Injection	190	1,37	5,63
5/6/29		200	2,45	6,12
6/6/29	Injection	175	2,38	7,08
8/6/29	Injection	170	2,30	5,68
10/6/29	Injection	205	1,59	43,0
12/6/29	Injection	180	2,25	6,62
14/6/29		95	1,12	6,38
15/6/29	Injection	130	2,02	5,74
18/6/29	Injection	110	2,05	5,22
20/6/29		100	2,18	7,74
21/6/29		95	2,40	5,34
23/6/29		70	1,75	6,18
4/7/29		105	1,85	5,64

Chez l'animal soumis aux injections de solution arsénicale la diurèse est importante, mais l'élimination uréi-

que est irrégulière quoique, dans l'ensemble, le taux de cette élimination soit plus élevé pendant la période dans laquelle l'animal a été injecté.

Lapin n° 3 (témoin).

Dates	Volume d'urine	Urée en 24 g.	Coeff. de Maillard
	cc.	gr.	
6/5/29	280	1,57	5,20
7/5/29	Pas d'urine.		
8/5/29	115	2,23	3,08
10/5/29	210	1,78	4,90
12/5/29	90	1,82	5,56
15/5/29	95	1,53	5,49
25/5/29	90	2,04	6,43
27/5/29	100	2,32	6,49
28/5/29	75	2,54	5,52
29/5/29	120	1,66	16,00
30/5/29	130	1,93	6,33
31/5/29	85	2,58	6,54
1/5/29	90	2,03	5,59
4/5/29	135	1,92	17,00
5/5/29	75	2,06	7,02
6/5/29	85	2,80	6,13
8/5/20	100	1,33	5,41
10/5/29	50	1,50	
12/5/29	120	1,61	7,69
14/5/29	90	1,70	5,70
15/5/29	100	2,43	6,85
18/5/29	100	2,00	6,56
20/5/29	95	1,59	6,18
21/5/29	90	2,16	5,30
23/5/29	105	2,01	5,02
4/5/29	100	1,69	6,12

Nous constatons chez cet animal une irrégularité à la fois dans la diurèse, dans la quantité d'urée éliminée et dans le coefficient de Maillard.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION ET CONCLUSIONS

De nos expériences sur les réactions humorales des animaux soumis à des injections d'eau de Choussy-Perrière, nous pouvons conclure que, même à dose relativement très forte, l'eau de La Bourboule n'apporte aucun trouble humoral. Nous avons étudié chez des lapins la fonction glycogénique par l'étude de la glycémie; la fonction uropoïétique par celle de l'urée du sang et de l'urée de l'urine et nous n'avons constaté que des variations insignifiantes.

Si nous rapprochons ces résultats de ceux que nous avons trouvés dans la première partie de notre travail sur l'organotropie viscérale de l'arsenic hydrominéral de La Bourboule, nous voyons qu'il y a entre eux une concordance absolue. D'une part nous constatons que l'arsenic contenu dans l'eau de la source Choussy-Perrière, quoique se répandant largement dans l'organisme, n'a aucune tendance à s'y accumuler; d'autre part, les tests de modifications des fonctions du foie, que nous avons recherchés, nous montrent que l'arsenic hydrominéral ne trouble en aucune manière le fonctionnement hépatique

Les doses assez fortes d'eau minérale arsénicale administrées à nos animaux n'ont jamais amené de manifestations cliniques d'un trouble hépatique, ce qui vient ainsi à l'appui des travaux expérimentaux de BILLARD, de FLEIG, de FERREYROLLES.

Au point de vue de l'action des eaux minérales de La Bourboule, sur les échanges nutritifs, nous avons constaté, comme l'avait déjà vu FLEIG, GASTOU et FERREYROLLES, DAUPEROUX ou SAUZET, une augmentation notable du poids des animaux soumis au traitement hydrominéral ; mais nous n'avons pas vu, comme ces auteurs, une élévation du taux de l'élimination uréique.

L'élévation du taux de l'urée dans l'urine chez nos animaux a été faible mais nous avons vu une *remarquable régularisation de cette élimination de l'urée*. Ce fait, déjà noté par VERDALLE et par SAUZET dans sa thèse, nous semble d'une importance capitale ; l'eau de La Bourboule tend à rectifier l'élimination uréique dans le sens du taux normal. Ceci nous explique pourquoi dans certaines de nos expériences nous n'avons trouvé que de faibles variations et nous confirme ce que nous disait souvent notre Maître, M. le Professeur PIÉRY, qu'au point de vue expérimental, les observations sont plus délicates à interpréter chez un animal sain et qu'il faudrait, pour se rendre compte plus aisément de leurs effets, étudier l'action des eaux minérales chez des animaux malades.

Nous espérons, en présentant ces résultats, que nous aurions voulu plus complets, avoir contribué, dans le domaine expérimental, à étudier le mécanisme d'action thérapeutique des eaux de La Bourboule et à en dégager leurs indications rationnelles.

CONCLUSIONS

I. — L'eau minérale de La Bourboule (source Choussy-Perrière), eau chlorurée, bicarbonatée, fortement arsenicale, subit des variations dans sa teneur en arsenic ; mais ces variations sont légères.

II. — Comme pour les autres composés arsenicaux, le foie joue un rôle de premier plan dans le métabolisme de l'arsenic hydrominéral introduit dans l'organisme. L'organotropie de cet arsenic dans le foie est plus faible que celui des autres composés arsenicaux.

III. — Le poumon emmagasine des quantités relativement fortes d'arsenic, après injection sous-cutanée d'eau de La Bourboule.

IV. — Cet arsenic hydrominéral s'élimine rapidement et n'a aucune tendance à s'accumuler dans l'organisme.

V. — Un foie sain supporte très facilement un traitement hydrominéral avec les eaux de La Bourboule, même à fortes doses. Il en est de même lorsqu'il existe une infection chronique légère (tuberculose).

VI. — Nous n'avons pas constaté de variations dans la glycémie, le taux de l'urée et celui des chlorures du sang après injection d'eau de Choussy.

VII. — Chez les animaux soumis à des injections sous-cutanées d'eau de La Bourboule, on note une augmentation de poids et une régularisation de l'élimination uréique.

VIII. — Ces résultats nous conduisent à penser que l'arsenic hydrominéral de La Bourboule est moins toxique que l'arsenic des sels minéraux ou organiques et ne peut produire, à dose thérapeutique, aucun trouble sur un organisme normal.

Le Président de la thèse,
PIÉRY.

VU :
Le Doyen,
JEAN LEPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 14 novembre 1929.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Charles). — Troubles des échanges nutritifs. 2 vol., Masson, 1926.
- ACH D'HAENENS. — Localisation de l'arsenic après injections intra-veineuses. *Arch. Int. de Pharm. et Thérap.*, 1925, XXX, p. 291.
- ALOY et BRU. — Action physiologique des eaux de La Bourboule. *Presse thermale*, 30 avril 1922.
- ALOY et BRU. — Action de l'eau de La Bourboule sur la nutrition. *Presse thermale et clim.*, 30 août 1922.
- ALOY et RODIER. — Sur l'origine de l'As dans l'eau de La Bourboule. *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et clim. de Paris*, janvier-mars 1924.
- ARLOING et MILHAUD. — Cures thermales et antianaphylaxie. *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 octobre 1927.
- ARNOZAN et LAMARQUE. — Précis d'hydrologie médicale. (Col. Testut.)
- AUGIER et KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique, t. I, p. 528.
- AZEMAR. — Etude clinique et physiologique comparée sur l'administration et l'absorption rectale du 914. *Ann. de dermat. et syphiligr.*, 1918, p. 1452.
- BAILEY a. Mac KAY. — *Arch. of Int. Med.*, 1920, t. XXV, p. 546.
- BARADUC, BINET, SERSIRON, TARDIF. — Clinique hydrologique. Masson, 1909.
- BARBAT (H.). — Perméabilité des méninges à l'As dans la P. G. et le tabes. *Journ. of the Am. Med. Assoc.*, vol. 70, n° 3, 19 janvier 1918, p. 147.
- BARDET. — Recherches spectrographiques et analytiques des eaux minérales françaises. Paris, 1914. *Thèse*.
- BERNARD. — Clinique hydrologique. Masson, 1909.
- BERTRAND (G.). — Sur la recherche de très petites quantités d'As. *Bull. de la Soc. chimique de Paris*, 1902, p. 85.

- BERTRAND (G.). — Sur la recherche et sur l'existence de l'As dans l'organisme. *Bul. Soc. chimique*, 1902, 27, 852.
- BERTRAND (G.). — Nouvelles recherches sur l'As dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, 17, 1.
- BERTRAND (G.). — Emploi de la bombe calorimétrique pour démontrer la présence de l'As dans l'organisme. *C. R.*, 1903, 137, 266.
- BERTRAND (G.). — *Annales de physiologie et de chimie*, 4^{me} série, t. XXIX.
- BILLARD. — Propriétés biologiques des eaux minérales de la région du Centre. *Presse thermale*, 15 juillet 1926.
- BILLARD. — De l'empirisme au laboratoire. *Presse médicale*, 26 janvier 1927.
- BILLARD et FERREYROLLES. — Les eaux de La Bourboule en injections sous-cutanées. Rectificatif. *Soc. biologie*, 19 déc. 1906 et 22 nov. 1908.
- BILLARD et FERREYROLLES. — Les eaux de la Bourboule en injections hypodermiques. *Soc. hydrol.*, 27 janvier 1909.
- BILLARD et FERREYROLLES. — Les eaux minérales en tant que sérum artificiel. *Congrès national d'hydrol., clim., géol. et physioth.*, Alger, avril 1909.
- BILLARD et FERREYROLLES. — Recherches expérimentales sur la tolérance des eaux de La Bourboule. *Soc. d'hydrol. et clim. de Paris*, 18 déc. 1905.
- BILLETER et MARFURT. — Teneur normale en As du corps humain. *Helvetica chimica acta*, 1923, VI, 780.
- BIRD. — Recherche de l'As. *Pharm. journ.*, 1904, p. 424.
- BOUDRY. — La Bourboule. Etude générale, 1911.
- BOUDRY. — La médication bourboulienne et ses indications.
- BOUDRY. — Les enfants à La Bourboule, 1913.
- BOUDRY. — Foie et As. La Bourboule. *Gaz. méd. du Centre*, 15 juin 1925.
- BLUMENTHAL (F.) u. HERSCHMANN (Fr.). — Atoxyl u. anilinvorgiftung. *Bioch. Zeitschr.*, n° 10, p. 240.
- BONNAMOUR (S.). — Du mode d'action des eaux minérales. *Journ. de Méd. de Lyon*, oct. 1927.
- BRAHME (L.). — As in blut und Cerebrospinal-flussigkeit. *Acta medica scandinavia suppl.*, 1923, t. V, p. 240.

- BULMER. — Recherches expérimentales sur la distribution et l'élimination des composés organiques de l'As, après injections intra-veineuses. *Journ. of Pharm., and Exp. Therap.*, 16 avril 1923. *Am. J. Med. Sc.*, p. 47, 1923.
- CANY (G.). — L'atmosphère des salles d'inhalation d'eau brumifiée. (*C. R. Acad. des Sciences*, avril 1909.)
- CANY (G.). — L'inhalation des eaux minérales, 1909.
- CANY (G.). — Le débit gazeux des sources thermales de La Bourboule. *Société d'hydrologie et de clim. de Paris*, 11 déc. 1911 et *Gaz des eaux*, 16 déc. 1911.
- CARLES. — *Annales de chimie analytique*, 1916.
- CARNOT. — Mémoires sur l'analyse des eaux minérales faites au bureau d'essais de l'École des Mines, 1845 à 1884. *Ann. des Mines*, 1885.
- CHASSEVENT et FERREYROLLES. — Comment étudier une eau minérale. *Revue de chimie chimiothérapie et de méd. génér.*, mars-avril 1919.
- CHEVALIER et GOBLEY. — *Bull. Acad. Méd.*, t. XIII, 1848.
- CHOUSSY. — Etude médicale sur l'eau de La Bourboule, 1873.
- CHRISTIN. — La Bourboule, 1913.
- CLOETTA. — Uber As Wirkung u. Angewöhnung, 1911. *Correspondenzblatt f. Schweiz Ärzte*.
- CORNWAL and MYERS. — *American Journal syph.*, 1923, VI, p. 287.
- CLERAULT. — La Bourboule et ses eaux minérales, 1877.
- CRIBIER. — Sur la recherche de l'As disséminé dans les médicaments chimiques. *Thèse pharm.*, Paris, 1921.
- CRIBIER. — *Journal de pharmacie et chimie*, 1921, t. XXII, n° 7, p. 241.
- DAUPEYROUX (R.). — Etude sur les injections intra-tissulaires des eaux de La Bourboule, 1912. *Thèse Toulouse*.
- DELÉPINE et LÉONARDON. — L'arsenic dans les eaux minérales. *Ann. de l'Inst. hydrol. et clim.*, n° 1, janvier-mars 1925.
- DENIGES. — Etude expérimentale de la localisation de l'As. *Compte rendu Soc. biologie*, t. I, p. 781, 1905.
- DOYON et POLICARD. — Intoxication suraiguë par l'acide arsénieux. Rapport entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang. *Compte rendu Soc. biol.*, 20 février 1903, t. I, p. 309.

- FERREYROLLES. — Immunité générale acquise, consécutive à l'injection d'eau de La Bourboule. *Soc. d'hydrol. et climat. méd. de Paris*, 3 février 1919.
- FERREYROLLES. — Physiologie expérimentale et crénothérapie. *Paris Médical*, 19 mars 1927.
- FERREYROLLES. — Les eaux de la Bourboule et leur action dans les dermatoses. *Thèse Paris*, 1904.
- FERREYROLLES. — Modification du poids pendant la cure de La Bourboule chez l'enfant. *Soc. d'hydrol. Paris*, 16 mars 1925 ; *Ann. de l'Inst. d'hydrologie*.
- FISCHER u. HOPPE. — Das Verhalten organischen As präparat in Menschlich Körper. *Münch. med. Wochenschr.*, n° 29, p. 1459, 1909.
- FLEIG. — Les eaux minérales, sérum artificiel. *Soc. de biol.*, 24 nov. 1908.
- FLEIG. — Les eaux minérales, sérum artificiel. *Soc. de biol.*, 5 déc. 1908.
- FLEIG. — Les injections sous-cutanées, intra-musculaires, intra-veineuses des eaux de La Bourboule, chez l'animal et chez l'homme. *Compte rendu Soc. biol.*, t. LXV, 5 déc. 1908, p. 558.
- FLEIG. — Les eaux minérales, sérum artificiel, milieux vitaux. *Soc. therap.*, 14 oct. 1908.
- FLEIG. — Les eaux minérales, milieux vitaux, leurs effets physiologiques en tant que sérum artificiel. *Soc. méd. Montpellier*, 9 avril 1907.
- FLEIG. — Notes critiques de crénothérapie intra-tissulaire. *Paris, Maloine*, 1910.
- FLEIG. — Action des injections intra-veineuses et sous-cutanées des eaux de Vichy et de La Bourboule dans la glycosurie expérimentale et le diabète sucré. *Acad. des Sciences et Lettres*, Montpellier, 3 mai 1909.
- FLEIG. — Les eaux minérales, milieux vitaux. 1 vol. *Maloine*, 1909.
- FORDYCE (J. A.), ISADORE ROSEN and C. N. MYERS. — Etude quantitative sur la syphilis d'un point de vue clinique et biologique. § II, *Arch. Intern. Méd.*, 1923, t. XXXI, p. 739 ; § 3 à 14, *Am. J. syphilis*, 1923, t. VII, p. 209-225-444-513-528 ; 1924, t. VIII, p. 34-67-193-214-297-377.
- FRENKEN, J. BERNARD, A. PECOURT et VEYRIÈRES. — Recherche et dosage de l'As dans divers organes de mouton ayant bu pendant 4 mois de l'eau de La Bourboule. *Paris, la Petite Imprimerie*, 1900.

- GARNIER. — Localisation de l'As dans le foie, 1883.
- GARNIER. — Expériences sur la recherche toxicologique de l'As. *Thèse méd. Nancy*, 1880.
- GASTOU et FERREYROLLES. — Les eaux de La Bourboule en injections sous-cutanées (comparaison avec le sérum artificiel, l'eau de mer, les eaux radio-actives). *Soc. Franç. dermat.*, 13 avril 1907.
- GASTOU et FERREYROLLES. — Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique des injections hypodermiques d'eau de La Bourboule. Poinat, Paris, 1912.
- GASTOU et FERREYROLLES. — Contribution à l'étude des propriétés biophysiques des eaux minérales de La Bourboule. *Compte rendu Acad. de Méd.*, 28 mai 1912. Poinat, 1912.
- GASTOU et FERREYROLLES. — Modification de l'élimination urinaire sous l'influence des eaux de La Bourboule. *Bull. Soc. Franç. dermat. et syphil.*, juillet 1905.
- GAUTIER (A.). — Sur la recherche et le dosage de l'As. *Bull. Soc. chim.*, 1875, 24, 250.
- GAUTIER (A.). — *Annuaire des Mines*, mars 1905. Crénothérapie.
- GAUTIER (A.). — *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, t. LXXX, p. 284, 1900.
- GAUTIER (A.). — *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, t. CXXIX, 1899, et t. CXXXVII.
- GUILLOT. — Répercussion de la cure de La Bourboule sur l'organisme infantile. *La Pratique médicale franç.*, juin 1929.
- GUTZEIT. — Action de l'hydrogène arsénié sur un papier au nitrate d'argent. *Pharm. Zeit. Brunsdau*, 1879, p. 263.
- HAUSMANN (W.). — Zur kenntniss der Arsengewöhnung Pflügers. *Arch.*, 1906. Bd CXIII, p. 327-339.
- HEFFTER. — Des Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. *Arch. für experiment. Patol. u. Pharmacol.*, 1901, Bd. XLVI, p. 230.
- HEULZ et CATHELINÉAU. — Essai de chimie biologique appliquée à l'étude de l'action physiologique et thérapeutique des eaux minérales de La Bourboule. *Soc. d'édition scientifique*. Paris, 1895.
- JUMON. — Spécialisation de la cure hydrominérale de La Bourboule. *Congrès d'hydrologie de Monaco*, 1920, et *Gazette des Eaux*, 30 mai 1920.

- JUMON. — A propos des variations de poids pendant la cure de La Bourboule. *Soc. d'hydrol.*, 16 mars 1925 ; *Ann. de l'Inst. d'hydrol.*
- KIRBY. — Appareil pour la recherche de l'As par la méthode de Gutzeit. *Pharm. Journ.*, 1901, 12-80.
- KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique. OGIER et KOHN-ABREST, t. 1, p. 528.
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — Elimination et fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *Compte rendu Acad. des Sciences*, 31 janvier 1921.
- KOLLS and YOUNG. — Méthode colorimétrique pour doser l'arsénobenzol dans le sang et les tissus. *Bull. of the Johns Hopkins hospital, Baltimore*, t. XXIV, mai 1923.
- KOLLS and YOUNG. — Méthode colorimétrique pour doser mine II. Distribution et excrétion après injection intra-veineuse. *Bull. of the Johns Hopkins hospital*, t. XXXIV, n° 149 et 1181 ; 1923.
- LECOQ. — *Annales d'Auvergne*, 1828.
- LEFORT (J.). — *Annales Société d'hydrologie médicale*, t. IX, 1862-1863.
- LEFORT (J.). — *Journal pharm. et chim.*, t. XXV, 1877.
- LEHMANN. — *Apothequer Zeitung*, 1912, t. XX, p. 27, 545.
- LEMATTE (L.), G. BOINAT et E. KHANE. — Dosage des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie. *Journ. de pharm. et chimie*, 1927, t. V. p. 325-371.
- LÉONARDON. — Dosage de l'As dans les eaux minérales. *Thèse Paris*, 1924.
- LÉONARDON. — *Bulletin des Sciences pharm.*, avril 1904.
- LEPAPE. — Notes. *Compte rendu des séances de l'Acad. des Sciences*, 11 juin 1923, t. CLXXVI, p. 1702 ; *Paris Médical*, 3 février 1923.
- LEULIER et FOUILLOUZE. — Dosage de l'As et du soufre dans deux médicaments (novarsénobenzol et stovarsol). *Bull. des Sciences pharmaceutiques*, n° 3, p. 129, mars 1925.
- LÉVY (Lucien). — Trait. de la chorée de Sydenham par l'As associé aux corps gras. *Thèse Lyon*, 1899.

- LOCKEMANN. — Papier au sublimé. *Z. f. angew. chem.*, 1905, p. 429-491.
- LOLLIOT. — Etude physiologique de l'As. *Thèse Paris*, 1868.
- MAC INTOSH et FILDES. — Fixation de l'As sur le cerveau après injection intra-veineuse de salvarsan. 12 nov. 1914; *Proc. Royal Soc. London*, vol. 88, p. 320.
- MANQUAT (A.). — Traité de thérapeutique, article As.
- MASSON. — *Paris Médical*, 1925, n° 46, p. 403.
- MATHIEU. — Recherche sur la fixation au niveau des tissus et sur l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic cacodylique et benzolique. *Thèse méd. Nancy*, 1923.
- MAYENÇON et BERGERET. — Recherche quantitative de l'As dans les substances organiques et inorganiques. *C. R.*, 1874, 79, p. 118.
- MILHAUD et LANGENIEUX. — Gaz thermaux et cures hydrominérales. *Journal de Médecine de Lyon*, oct. 1927. n° 186.
- MILLOT. — *Bull. Soc. Chimie*, t. XXIX, 1878.
- MILIAN. — Localisation viscérale de l'arsenic. *Revue de médecine*, juillet 1922.
- MOREL (A.) et MOURIQUAND (G.). — Rech. exp. sur la mort attribuée au Salvarsan. *Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 6 mars 1914.
- MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Rech. exp. sur le tropisme du Salvarsan à dose toxique et thérapeutique. *Ass. Franç. pour l'avanc. des Sc.*, 3 août 1912.
- MOUNEYRAT. — As organique. 1904, p. 67.
- MOUNEYRAT. — *Journ. de Méd. Int.*, 10 oct. 1910.
- MOURIQUAND, MICHEL et MILHAUD. — Action des eaux minérales sur la nutrition. Cures et réactions thermales. *Ann. de Méd.*, n° 4, avril 1926.
- PADERI. — Sul contenuto in glicogeno del fegato e dei muscoli nell'awelenamento par arsenico. *Arch. di Farmacologia Speriment.* Rome, XLI, p. 47-49; 1926.
- PIÉRY et MILHAUD. — Les eaux minérales radio-actives. Doin, 1924.
- PINATELLE. — Notes préliminaires sur les inhalations arsenicales à La Bourboule. *Province méd.*, 31 mai 1913.
- RICHE. — *Bull. Soc. chim.*, t. XXIX, 1878.
- RICHET. — Traité de physiologie, t. I, § As.

- RIBES (E.). — Über die Verarbeitung des Salvarsan u. Neosalvarsan im Organismus. *Arch. f. Dermat. u. syphil.*, 1913, t. CXVIII, p. 757.
- RODIER et M^{lle} DUCHEIN. — Sur l'arsenic de l'eau de La Bourboule. *Presse therm.*, 15 février 1926.
- ROSENBAUM. — Über den Kolenhydratbestand der Tierischen Organismus narch Vergiftung mit Arsen. *Inaug. Diss. Dorpat*, 1878.
- SACHS. — La vérité sur les injections intra-rachidiennes dans la syphilis nerveuse. *The Journ. of the American Méd. Assoc.*, sept. 1917, p. 681.
- SAIKOWSKI. — *Central Blatt*, 1865.
- SANGER. — Papier au sublimé. *American Chem. Journ.*, 1891, 13-431 ; 2 f. *An Chem*, 1899, 38, p. 137 et 377.
- SAUZET. — Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique des eaux minérales de La Bourboule. *Thèse Lyon*, 1928.
- SAUZET. — Action des eaux minérales de La Bourboule sur les échanges nutritifs. *La Pratique méd. franç.*, juin 1929.
- SAYAGO et ORGAZ. — Evolution clinique de la tuberculose pulmonaire sur des sujets atteints d'arsenicisme chronique régional endémique. *Revue de la tuberculose*, t. IX, n° 4, août 1928.
- SICARD, HAGUENAU et KUDELSKY. — *Soc. Méd. Hôp.*, 17 oct. 1919, p. 833.
- SICARD. — *Presse Médicale*, 8 mai 1920, p. 281.
- SERSIRON (G.). — La cure arsenicale et les nouvelles salles d'inhalation de La Bourboule, 1905.
- SERSIRON (G.). — Les injections sous-cutanées d'eau minérale. Doin, 1920.
- THÉNARD (L.-J.). — *C. R.*, t. XXXIX, p. 763, 1854.
- THORAL. — Recherche sur la fixation et l'élimination de l'acétylarsan. *Thèse Lyon*, 1925.
- TRÉMOLIÈRES. — Les eaux minérales en injections hypodermiques. Première expérimentation. Maloine, 1909.
- TRUCHOT. — Dict. des eaux minérales du Puy-de-Dôme, 1878.
- ULLMANN (K.). — Über Ausscheidungswerte und speicherungsverhältnisse nach. Einfuhr von Salvarsan in dem menschlich tierischen organismus. *Archiv. für Dermat. u. syphilol.*, 1913, t. CXIV, p. 511.

- VAUTHEY (M.). — Foie et arsenic. *Thèse Lyon*, 1927.
- VERDALLE. — Action de l'arsenic et des eaux chlorurées sodiques arsenicales sur le diabète. *Bull. Acad. Méd. et Arch. générales de médecine*, mars 1906.
- VEYRIÈRES. — L'arsenic et le foie. *Monde médical*, p. 349.
- VEYRIÈRES et FRENKEL. — Notes sur l'emmagasinement de l'As dans divers organes à la suite de l'usage prolongé de l'eau de La Bourboule. *Sté franç. de dermatologie et de syphiligraphie*, 7 juin 1900.
- WILLM (Ed.). — *Recueil des travaux du Conseil consultatif d'hygiène*, t. IX, 1880.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE PREMIER. — L'eau de La Bourboule.....	13
CHAPITRE II. — Absorption et localisation de l'arsenic..	19
CHAPITRE III. — Recherches personnelles.....	27
CHAPITRE IV. — Interprétation des résultats et conclusions	43

DEUXIÈME PARTIE.

CHAPITRE PREMIER. — Réactions humorales après injections d'eau de La Bourboule.....	49
CHAPITRE II. — Quelques recherches concernant l'action des eaux de La Bourboule sur les échanges nutritifs.	63
CHAPITRE III. — Interprétations et conclusions.....	71
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

